

Педиатрическая фармакология



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

Коростовцев Д.С., Чумакова О.В.

Научные редакторы

Антонова Е.В., Буслаева Г.Н.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., Алексеева А.А.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (495) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (495) 132-72-04

Факс (495) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва)

Алиев М.Д. (Москва)

Асанов А.Ю. (Москва)

Астафьева Н.Г. (Самара)

Байбарина Е.Н. (Москва)

Балоболкин И.И. (Москва)

Баранов А.А. (Москва)

Белова Н.Р. (Москва)

Белоусов Ю.Б. (Москва)

Блохин Б.М. (Москва)

Богомильский М.Р. (Москва)

Боровик Т.Э. (Москва)

Ботвиньева В.В. (Москва)

Бочков Н.П. (Москва)

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург)

Вавилова В.П. (Кемерово)

Волков А.И. (Нижний Новгород)

Вялкова А.А. (Оренбург)

Гаращенко Т.И. (Москва)

Горелов А.В. (Москва)

Джумагазиев А.А. (Астрахань)

Зырянов С.К. (Москва)

Ефимова А.А. (Москва)

Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

Ильина Н.И. (Москва)

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)

Караулов А.В. (Москва)

Карпунин Е.В. (Казань)

Кешишян Р.А. (Москва)

Ковтун О.П. (Екатеринбург)

Конова С.Р. (Москва)

Конь И.Я. (Москва)

Коровина Н.А. (Москва)

Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)

Кузенкова Л.М. (Москва)

Ладодо К.С. (Москва)

Латышева Т.В. (Москва)

Лукушкина Е.Ф. (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)

Нисевич Л.Л. (Москва)

Огородова Л.М. (Томск)

Пикуза О.И. (Казань)

Поляков В.Г. (Москва)

Постников С.С. (Москва)

Потапов А.С. (Москва)

Румянцев А.Г. (Москва)

Самсыгина Г.А. (Москва)

Середа Е.В. (Москва)

Сидоренко И.В. (Москва)

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)

Симонова О.И. (Москва)

Смирнова Г.И. (Москва)

Солдатский Ю.Л. (Москва)

Татаринов П.А. (Москва)

Таточенко В.К. (Москва)

Тимофеева А.Г. (Москва)

Уварова Е.В. (Москва)

Учайкин В.Ф. (Москва)

Цой А.Н. (Москва)

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург)

Шияев Р.Р. (Иваново)

Щербакова М.Ю. (Москва)

Яцык Г.В. (Москва)

1

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2007 / ТОМ 4 / № 4

Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (495) 132-72-04



Журнал «Педиатрическая фармакология» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 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 ООО «М-Студио», в типографии ООО «Формат-Принт», 152900, Ярославская обл., г. Рыбинск, ул. Луговая, 7, ц. 5.

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.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 4/ № 4/ 2007

СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**
- 5 Л.С. Намазова
ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ
А.В. Караулов
- 6 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А.С. КОЛБИНА, А.В. ХАРЧЕВА «ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ — ВЗГЛЯД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»**
ГЕНЕТИКА В ПЕДИАТРИИ
А.Ю. Асанов
- 8 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Ж.П. ШАРНОВОЙ, Е.Е. ТИХОМИРОВА, А.Н. ЦЫГИНА, В.Г. ПИНЕЛИС «I/D ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ И ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ»**
Ж.П. Шарнова, Е.Е. Тихомиров, А.Н. Цыгин, В.Г. Пинелис
- 9 **I/D ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ И ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
А.И. Грекова, Л.П. Жаркова
- 16 **ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО АНАЛИТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**
С.В. Будалина, С.А. Царькова, В.П. Шилова
- 20 **ЗНАЧЕНИЕ ИММУНИЗАЦИИ «ПНЕВМО-23» И «АКТ-ХИБ» В ПРОФИЛАКТИКЕ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ИЗ ЗАКРЫТЫХ ДЕТСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ**
Л.А. Никулин, М.Г. Кулагина, Д.А. Каюмова, Е.В. Боровикова
- 26 **ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В У ДЕТЕЙ С ТИМОМЕГАЛИЕЙ**
В.Ф. Лапшин
- 30 **СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВИТАМИНОПРОФИЛАКТИКИ И ВИТАМИНОТЕРАПИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**
ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
А.С. Колбин, Н.П. Шабалов, В.А. Любименко
- 35 **ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВ В НЕОНАТОЛОГИИ: ДАННЫЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Ю.Б. Белан, М.В. Старикович
- 42 **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА**
ЛЕКЦИИ
М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева
- 49 **ЛИХОРАДКА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ И АСТМОЙ — СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕРАПИИ**
Н.И. Тайбулатов, Л.С. Намазова
- 54 **СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ**
А.В. Камаев, Д.С. Коростовцев
- 58 **ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**
Т.В. Куличенко
- 63 **ОМАЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**
Д.А. Безрукова, Л.С. Намазова, А.А. Джумагазиев, О.А. Шелкова
- 72 **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ АСТРАХАНИ**
В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ
А.А. Джумагазиев, Н.В. Сибирякова, Е.И. Казимирова
- 76 **ПРЕПАРАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЯДА ПРИ АБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ НАРКОЗАВИСИМЫХ ЖЕНЩИН**
Э.И. Пильгуй, Л.С. Намазова
- 80 **ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО КРЕМА У ДЕТЕЙ ПРИ УДАЛЕНИИ ЭЛЕМЕНТОВ КОНТАГИОЗНОГО МОЛЛЮСКА**
О.В. Рязанова, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, С.И. Полякова, Т.В. Строкова
- 84 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕБЕНКА СО СТЕНОЗИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ БОЛЕЗНИ КРОНА**
Р.С. Попович, М.В. Ханды, Л.М. Кузенкова
- 88 **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ**
В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина
- 92 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**
ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ПРИКАЗ № 320 ОТ 07 МАЯ 2007 Г. «ОБ ОКАЗАНИИ ВО II–IV КВАРТАЛАХ 2007 ГОДА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА В ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ И В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ВЕДЕНИИ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ»
- 97 **ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**
ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ВИРУСА ГРИППА
- 110 **О ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ»**
ИНФОРМАЦИЯ ОТ КОМПАНИИ ФЕРРОСАН
Е.В. Ших
- 114 **«ВИТАМИНЫ ИНТЕЛЛЕКТА»**
ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ
ЗАЩИТА ОТ ПАПИЛЛОМАВИРУСА ЧЕЛОВЕКА
- 116

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

Namazova L.S.

Deputy editors-in-chief

Korostovtsev D.S., Chumakova O.V.

Research editors

Antonova Ye.V., Buslaeva G.N.

Editorial secretary

Margieva T.V.

Secretaries-general

Vishneva Ye.A., Alekseeva A.A.

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (495) 132-30-43

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (495) 132-72-04

Fax: (495) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

**The Journal is in the List
of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which
are to publish the results
of doctorate theses**

Editorial board

Alekseeva Ye.I. (Moscow)

Aliyev M.D. (Moscow)

Asanov A.Yu. (Moscow)

Astafieva N.G. (Samara)

Baibarina Ye.N. (Moscow)

Balabolkin I.I. (Moscow)

Baranov A.A. (Moscow)

Belousov Yu.B. (Moscow)

Belova N.R. (Moscow)

Blokhin B.M. (Moscow)

Bochkov N.P. (Moscow)

Bogomilsky M.R. (Moscow)

Borovik T.Ye. (Moscow)

Botvinieva V.V. (Moscow)

Bulatova Ye.M. (St.Petersburg)

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)

Vyalkova A.A. (Orenburg)

Garaschenko T.I. (Moscow)

Gorelov A.V. (Moscow)

Dzhumagaziev A.A. (Astrahan')

Efimova A.A. (Moscow)

Ivanova V.V. (St.Petersburg)

Ilyina N.I. (Moscow)

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk)

Karaulov A.V. (Moscow)

Karpukhin Ye.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)

Kovtun O.P. (Ekaterinburg)

Kuzenkova L.M. (Moscow)

Ladodo K.S. (Moscow)

Latyisheva T.V. (Moscow)

Lukhushkina Ye.F. (Nizhniy Novgorod)

Lutsky Ya.M. (Moscow)

Lyiskina G.A. (Moscow)

Makarova I.V. (St.Petersburg)

Maltsev S.V. (Kazan)

Maslova O.I. (Moscow)

Mazitova L.P. (Moscow)

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan)

Nisevich L.L. (Moscow)

Ogorodova L.M. (Tomsk)

Pikuza O.I. (Kazan)

Poliyakov V.G. (Moscow)

Potapov A.S. (Moscow)

Postnikov S.S. (Moscow)

Rumiantsev A.G. (Moscow)

Samsyigina G.A. (Moscow)

Sereda Ye.V. (Moscow)

Sidorenko I.V. (Moscow)

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)

Simonova O.I. (Moscow)

Smirnova G.I. (Moscow)

Soldatsky Yu.L. (Moscow)

Tatarinov P.A. (Moscow)

Tatochenko V.K. (Moscow)

Timofeeva A.G. (Moscow)

Uchaikin V.F. (Moscow)

Uvarova Ye.V. (Moscow)

Tsoy A.N. (Moscow)

Shabalov N.P. (St.Petersburg)

Shilyaev R.R. (Ivanovo)

Scherbakova M.Yu. (Moscow)

Vavilova V.P. (Kemerovo)

Yatsyik G.V. (Moscow)

Zyryanov S.K. (Moscow)

Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (495) 132-72-04



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 «M-Studio» in the printing office «Format-Print», № 7, Lugovaya street, Rybinsk, Yaroslavl' region, 152900.
Circulation 5000 copies.
Subscription indices are in catalogue «Rospechat»
For natural persons – 18100
For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2007 volume 4 № 4

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRICS
	A.V. Karulov
6	COMMENTS ON THE ARTICLE BY A.S. KOLBIN, A.V. KHARCHEV «APPLICATION OF IMMUNOSTIMULANTS TO ADDRESS THE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AMONG CHILDREN. FOREIGN EXPERIENCE — EVIDENTBASED MEDICINE VIEWPOINT»
	GENETICS IN PEDIATRICS
	A.Yu. Asanov
8	COMMENTS ON THE ARTICLE BY ZH.P. SHARNOVA, YE.YE. TIKHOMIROVA, A.N. TSYGINA, V.G. PINELIS «ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENE I/D POLYMORPHISM AND PROMISSING OF RENOPROTECTIVE AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME»
9	Zh.P. Sharnova, E.E. Tikhomirov, A.N. Tsygin, W.G. Pinelis ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENE I/D POLYMORPHISM AND PROMISSING OF RENOPROTECTIVE AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME
	ORIGINAL ARTICLES
	A.I. Grekova, L.P. Zharkova
16	SELECTION OF THE ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE ENTERIC INFECTIONS AMONG CHILDREN (RESULTS OF THE MULTICENTRAL ANALYTICAL RESEARCH)
	S.V. Budalina, S.A. Tsar'kova, V.P. Shilova
20	MEANING OF IMMUNIZATION BY PNEUMO-23 AND ACT-HIB IN THE PREVENTION OF THE RECURRENT RESPIRATORY DISEASES AMONG CHILDREN FROM THE CLOSED CHILDREN'S FACILITIES
	L.A. Nikulin, M.G. Kulagina, D.A. Kayumova, Ye.V. Borovikova
26	IMMUNOMODULATING THERAPY BY RECOMBINANT ALPHA-2B INTERFERON AMONG CHILDREN WITH TIMOMEGALIA
	V.F. Lapshin
30	MODERN PRINCIPLES OF VITAMIN-BASED PREVENTION AND VITAMIN THERAPY ADMINISTRATION IN CHILDREN AGE
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin, N.P. Shabalov, V.A. Liubimenko
35	USAGE RATE OF THE UNLICENSED MEDICATIONS IN NEONATOLOGY: DATA OF THE PHARMACO-EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH
	LITERATURE REVIEWS
	Yu.B. Belan, M.V. Starikovich
42	OPPORTUNITIES FOR APPLICATION OF THE NEURAMINIDASE INHIBITORS IN TREATMENT AND PREVENTION OF THE FLU
	LECTURES
	M.D. Bakradze, V.K. Tatochenko, L.S. Namazova, R.M. Torshkhoyeva
49	FEVER IN CHILDREN WITH ALLERGY AND ASTHMA — UP-TO-DATE CONCEPT OF THERAPY
	N.I. Taybulatov, L.S. Namazova
54	WAYS TO CORRECT CALCIUM DEFFICIT AMONG CHILDREN
	A.V. Kamayev, D.S. Korostovtsev
58	MONTELUCAST APPLICATION IN TREATMENT FOR BRONCHIAL ASTHMA OF VARIOUS SEVERITY
	T.V. Kulichenko
63	OMALIZUMAB IN TREATMENT FOR ALLERGIES
	D.A. Bezrukova, L.S. Namazova, A.A. Dzhumagazyev, O.A. Shelkova
72	ALLERGY SPREAD AMONG SCHOOLCHILDREN OF ASTRAKHAN'
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	A.A. Dzhumagazyev, N.V. Sibiriakova, Ye.I. Kazimirova
76	METABOLIC MEDICATIONS FOR THE REHABILITATION OF CHILDREN BORN TO DRUG-ADDICTED WOMEN
	E.I. Pilgui, L.S. Namazova
80	APPLICATION OF LOCAL ANAESTHETIC CREAM AMONG CHILDREN, WHILE REMOVING ELEMENTS OF CONTAGIOSUM EPITHELIALE
	O.V. Ryazanova, A.S. Potapov, Ye.G. Tsimbalova, S.I. Poliakova, T.V. Strokova
84	APPLICATION EXPERIENCE OF THE ENTERAL FEEDING IN A PATIENT WITH THE STENOSING FORM OF CROHN'S DISEASE
	R.S. Popovich, M.V. Chandy, L.M. Kuzenkova
88	LONG-TERM NEUROLOGICAL OUTCOMES OF NEWBORNS REANIMATION
	V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina
92	EXPERIENCE OF APPLICATION IBUPROFEN IN CHILDREN AND THE ADOLESCENT SICK JUVENILE IDIOPATHIC OF THE ARTHRITIS
	INFORMATION OF MINISTRY OF HEALF AND SOCIAL DEVELOPMENT
97	ORDER № 320 AS OF MAY 7, 2007 «ON THE HIGH-TECH MEDICAL ASSISTANCE IN II–IV QUARTERS OF THE YEAR 2007 IN THE FEDERAL MEDICAL INSTITUTIONS AND MEDICAL INSTITUTIONS UNDER JURISDICTION OF THE CONSTITUENTS OF THE RUSSIAN FEDERATION AND MUNICIPAL ENTITIES AT THE EXPENSE OF THE FEDERAL BUDGET»
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
110	OPPORTUNITIES FOR INFLUENZA VIRUS SUPERVISION
113	ALL-RUSSIA SCIENTIFICALLY-PRACTICAL CONFERENCE WITH THE INTERNATIONAL PARTICIPATION «ACTUAL QUESTIONS OF TREATMENT AND MODERN TECHNOLOGIES IN PEDIATRICS»
	INFORMATION FROM PHARMACEUTICAL COMPANY FERROSAN
	Ye.V. Shikh
114	INTELLECT VITAMINS
	QUESTIONS AND ANSWERS
116	PROTECTION FROM INFECTIOUS WARTS HEPATITIS



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Помните, как у классика, у Александра Сергеевича Пушкина: «Уж полночь близится, а Германа все нет...»? Помните, помните, педиатры все помнят. Так ведь и у нас с вами все то же самое — уж осень близится, а отдыха все нет... Все идут и идут к нам пациенты, а нам по-прежнему надо их лечить от всего на свете (в том числе и от них самих, если речь идет о подростках...). И знать нужно все больше и больше. И тоже обо всем на свете. Так что читайте свежие материалы в новом номере нашего журнала.

Итак, в четвертом номере мы традиционно продолжаем обсуждать тему «Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии» — читайте новый комментарий профессора А.В. Караулова, а также статьи С.В. Будадиной с соавторами про вакцинопрофилактику детей из детских домов, Л.А. Никулина с коллегами про иммуномодулирующую терапию препаратами интерферона детей с тимомегалией и Ю.Б. Белана, М.В. Старковича про осельтамивир, обзор международного конгресса по гриппу и новые данные по возможной защите населения от папилломавирусной инфекции.

Продолжили мы и темы прошлого номера по аллергии и дисмикророзелентозам. Читайте новые статьи «Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы» А.В. Камаева, Д.С. Коростовцева, «Омализумаб в лечении аллергических болезней» Т.В. Куличенко, «Распространенность аллергических заболеваний у школьников Астрахани» Д.А. Безруковой и соавторов, а также «Современные принципы витаминпрофилактики и витаминотерапии в детском возрасте» В.Ф. Лапшина, «Способы коррекции дефицита кальция у детей» Н.И. Тайбулатова и «Витамины интеллекта» Е.В. Ших.

Этот номер журнала продолжает также парад работ молодых ученых. Кроме статьи Д.А. Безруковой и соавторов мы публикуем новое интересное исследование Ж.П. Шарновой «I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и эффективность нефропротективной и иммуносупрессивной терапии у детей с нефротическим синдромом», а также комментарий к ней профессора А.Ю. Асанова, который любезно согласился вести новую рубрику нашего журнала «Генетика в педиатрии».

А наш постоянный автор из Санкт-Петербурга профессор А.С. Колбин в свою рубрику «Фармакоэкономика в педиатрии» написал статью сам. И посвящена работа частоте использования нелецензированных лекарств в неонатологии

Как это было сделано и в предыдущих номерах, мы расширяем спектр обсуждаемых проблем, интересующих детских врачей. В данный номер мы также включили несколько материалов на другие актуальные для педиатрии темы: «Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового исследования)» А.И. Грековой, Л.П. Жарковой, «Препараты метаболического ряда при абилитации детей, рожденных от наркозависимых женщин» (А.А. Джумагазиева и др.), «Применение местноанестезирующего крема у детей при удалении элементов контактного моллюска» (Э.И. Пильгуй и др.), «Опыт применения энтерального питания при лечении ребенка со стенозирующей формой болезни Крона» (О.В. Рязановой с соавт.), «Неврологические исходы реанимации новорожденных у детей первого полугодия жизни» (Р.С. Поповича с соавт.) и «Опыт применения ибупрофена у детей и подростков с ювенильным артритом» (В.А. Кельцева и Л.И. Гребенкиной).

Как всегда, мы подготовили для вас новости Союза педиатров России — про Всероссийскую конференцию с международным участием в Краснодаре, про выездное заседание Научного Совета по педиатрии в Самаре и про круглый стол «Здоровье школьника».

Итак, мы ждем золотую осень, а потом и зимушку-зиму, все также наслаждаясь чтением журнала «Педиатрическая фармакология». Да не потеряем мы ваше доверие и интерес к тому, что мы для вас делаем!

**С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
заместитель директора по науке — директор НИИ
профилактической педиатрии
и восстановительного лечения 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.В. Караулов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье А.С. Колбина, А.В. Харчева «Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины»

**Ведущий рубрики:**

Караулов Александр Викторович, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования (врачей) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. (495) 118-50-47

стием Самарского государственного медицинского университета 11 сентября 2007 г. в Самаре, в кулуарах Европейского респираторного конгресса в Стокгольме 15–19 сентября 2007 г. Многие педиатры выражали неудовлетворенность тем фактом, что слишком часто с различных трибун, кафедр, а иногда даже из средств массовой информации и пациентам, и врачам навязываются стереотипы обязательного назначения различных средств, которые объединяют общим термином «для поднятия иммунитета». Хотелось бы еще раз привлечь ваше внимание к тому факту, что на страницах нашего журнала мы публикуем только те данные, которые соответствуют современным принципам доказательности в медицине. Поэтому мне хотелось бы привлечь ваше внимание к уже опубликованному в прошлом номере нашего журнала обзору, а также изложить еще несколько собственных мыслей на этот счет. Мне представляется, что каждый педиатр, назначающий препарат, воздействующий на иммунную систему, должен хорошо представлять его состав, фармацевтическую группу, к которой он относится, его механизм действия, те возможные последствия, к которым может привести его применение (или, наоборот, отсутствие достоверных отличий от группы плацебо, как это имеет место в случае с некоторыми препаратами эхинацеи). Хорошо взвесив все «за» и «против», детский врач должен выбрать конкретный препарат, показанный больному. Следует подчеркнуть еще раз, что сегодня наиболее изученной и оцененной с позиций доказательной медицины, и потому единст-

Уважаемые коллеги!

В прошлом номере был опубликован интереснейший обзор Колбина А.С., Харчева А.В., освещающий зарубежный опыт применения при острых инфекциях дыхательных путей у детей иммуностимуляторов (с позиций доказательной медицины). Эта статья вызвала живые дискуссии у наших читателей в связи с актуальностью освещаемой темы. Горячие споры по применению (или ограничению применения) различных иммуномодулирующих средств у российских детей по показаниям и противопоказаниям к назначению этих курсов разгорелись на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, проходившей 5–6 сентября 2007 г. в Краснодаре, на Пленуме Научного совета по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития РФ, организованном с уча-

ственной группой иммуномодулирующих средств, которую можно рекомендовать для профилактики частых ОРВИ у детей, является группа иммуномодуляторов бактериального происхождения. Напомним еще раз, что она состоит всего из 3 подгрупп: бактериальных лизатов (местных — ИРС 19, имудон, и системных — бронхомунал, бронхо-ваксом), мембранных фракций (в какой-то мере к этой группе относится ликопид), рибосомальных препаратов с мембранными компонентами (единственный представитель этой группы — рибомунил). Поскольку в прошлый раз мы достаточно подробно обсудили с вами бактериальные лизаты, особенно местные (которые имеют массу преимуществ), считаем уместным сегодня более подробно остановиться на упомянутом выше рибомуниле.

Препарат Рибомунил (Пьер Фабр, Франция) состоит из рибосомных фракций клебсиелл, стрептококков, гемофильных бактерий и мембранных пептогликанов. Стимуляция системы врожденного иммунитета сопровождается увеличением продукции антител к данным бактериям, стимуляцией местного иммунитета. Отмечена также длительная иммунная память к указанным возбудителям. Препарат уникален как по составу (использованию бактериальных рибосом и адьюванта), так и по схеме применения (рекомендованная длительность до полугода). Состав препарата обеспечивает одновременную стимуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, схема применения — возможность длительного иммунопрофилактического действия. Клиническая эффективность рибомунила доказана в различных исследованиях у детей различных возрастных групп.

Хочется еще раз вернуться к опубликованному ранее обзору и подчеркнуть — представленные в нем данные убеждают в малой обоснованности использования и справедливо подвергают сомнению необходимость назначения ряда других иммуномодуляторов у детей. В большинстве англоязычных статей, касающихся иммунотерапии, красной нитью прослеживается основной принцип медицины: «Прежде всего, не навреди». Тем не менее иммуномодуляторы растительного происхождения, такие как Умкалор и Эхинацин, широко применяются во многих странах у детей, начиная с 1 года.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что иммуномодуляторы бактериального происхождения являются самыми безопасными препаратами еще и потому, что история их применения насчитывает много десятилетий, а количество денег, вложенных в исследования их эффективности и безопасности, исчисляется многими сотнями миллионов долларов. Однако опыт их применения бесценен, так как он доказывает несомненную эффективность иммуномодуляторов в профилактике и лечении респираторных инфекций. Кроме того, на основе этих исследований созданы новые классы препаратов бактериального происхождения — минимально биологические активные фрагменты (олигонуклеотиды, мурамилпептиды и др.), которые неизбежно придут на смену первому классу иммуномодуляторов с доказанной эффективностью.

В настоящее время на фармацевтическом рынке находится более 100 коммерческих препаратов с иммуномодулирующей активностью, содержащих десятки активных веществ. В новой книге (Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М., 2007. — 144 с.) делается попытка обобщить основные принципы их применения, показать все их достоинства и недостатки.



Рибомунил

Мембранные протеогликаны + рибосомы

РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ЧБД
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление

Форма выпуска

Таблетки, в упаковке 4 шт. (по одной разовой дозе) и 12 шт. (по 1/3 разовой дозы)
Рег. удостоверение №011369/01 от 10.06.2005

Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.
Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005



Пьер Фабр
Медикамент

ЗАО "А/О Пьер Фабр"

119048 Москва Усачева 33 стр 1.
Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54



А.Ю. Асанов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье Ж.П. Шарновой, Е.Е. Тихомирова, А.Н. Цыгина, В.Г. Пинелис «I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и эффективность нефропротективной и иммуносупрессивной терапии у детей с нефротическим синдромом»

8

**Ведущий рубрики:****Асанов Алий Юрьевич,**

доктор медицинских наук,
профессор кафедры медицинской
генетики ММА им. И.М. Сеченова,
главный научный сотрудник
Научного центра здоровья
детей РАМН

Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2,
тел. (495) 248-05-53

Хроническая почечная недостаточность в связи с увеличением частоты встречаемости среди детского населения, тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Активность патологического процесса и эффективность ответов организма на нефропротективную и иммуносупрессивную терапию во многом определяется состоянием системной и локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы и веществами с вазоконстрикторными свойствами, среди которых наряду с катехоламинами, вазопрессином, эпинефрином и рядом других веществ значительную роль играют белки ангиотензина II.

В работе исследовался инсерционно/делеционный полиморфизм, представляющий собой наличие (I) или отсутствие (D) 287 п.о. в 16 интроне гена АПФ. Известно, что у гомозиготных индивидов по короткому аллелю (D) уровень ангиотензин-превращающего фермента в два раза выше в сравнении с гомозиготами по I аллелю, в то время как гетерозиготы имеют промежуточный уровень. В этой связи статья Шарновой Ж.П. с соавт., посвященная, в основном, анализу ассоциаций одного из полиморфизмов гена АПФ, контролирующего выработку ангиотензин-превращающего фермента, с эффективностью лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента больных детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом, представляется весьма актуальной и значимой.

Следует отметить, что повышенная экспрессия ангиотензин-превращающего фермента, наблюдаемая в присутствии аллеля D, ведет к увеличению уровня ангиотензина II и таким образом может формировать кумулятивный отрицательный эффект, что и было показано авторами на примере достижения целевого уровня АД. В этой связи в плане идентификации и оценки взаимодействия синергичных полиморфизмов различных генетических систем, определяющих успешность на предпринятую терапию, было бы полезным сопоставление полиморфизмов ACE и AGTR1.

В целом результаты исследований по выявлению связей между эффективностью лечения и генетическими характеристиками индивида имеют большое практическое значение. Тем не менее подобные исследования нуждаются в их продолжении, накоплении данных для получения статистически достоверных выводов.

Ж.П. Шарнова¹, Е.Е. Тихомиров², А.Н. Цыгин², В.Г. Пинелис²¹ Центральная городская больница, Троицк² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и эффективность нефропротективной и иммуносупрессивной терапии у детей с нефротическим синдромом

ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ) НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ И ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, МЫ ОПРЕДЕЛИЛИ ГЕНОТИПЫ АПФ У 76 ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, В ТОМ ЧИСЛЕ У 22 С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АПФ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ СО СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫМ НС ВЫЯВИЛ СНИЖЕНИЕ ИХ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА У НОСИТЕЛЕЙ DD ГЕНОТИПА АПФ ПО СРАВНЕНИЮ С НОСИТЕЛЯМИ II И ID ГЕНОТИПОВ ($P = 0,033$) ПРИ СХОЖЕМ СНИЖЕНИИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПРОТЕИНУРИИ И СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (СКФ). УВЕЛИЧЕНИЕ ДОЛИ НОСИТЕЛЕЙ DD ГЕНОТИПА СРЕДИ БОЛЬНЫХ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ, ПО СРАВНЕНИЮ С ПАЦИЕНТАМИ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ К ЭТОЙ ТЕРАПИИ, НЕ БЫЛО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА.

Контактная информация:

Шарнова Жанна Павловна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по поликлинической работе Троицкой центральной городской больницы
Адрес: 142190, Троицк, Октябрьский проспект, д. 5, тел. 334-08-25

Статья поступила 07.02.2007 г., принята к печати 16.08.2007 г.

В последние годы значительно возросло количество больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в заместительной почечной терапии (хроническом диализе) или в трансплантации почки [1, 4]. В мире насчитывается около 1,1 млн человек, получающих заместительную почечную терапию, и, согласно экспертным оценкам, их количество будет удваиваться каждые 10 лет [56].

Регистр больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) постоянно пополняется пациентами с гломерулярной патологией, нередко проявляющейся нефротическим синдромом (НС). Стероидчувствительный нефротический синдром, ассоциированный в детском возрасте с болезнью минимальных изменений [11, 19], поддается терапии глюкокортикоидами (ГК) и имеет благоприятный прогноз, тогда как у 2/3 больных стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС), ассоциированным с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [8, 11, 28], заболевание в течение 6–8 лет прогрессирует до стадии терминальной ХПН [53]. Длительная терапия ГК, циклоспорином и/или алкилирующими агентами лишь в редких случаях может привести к ремиссии СРНС и улучшить прогноз у этих больных [33, 43, 50].

Эффективность мер по предупреждению и замедлению прогрессирования ХПН напрямую зависит от целенаправленного воздействия на факторы прогрессиру-

Zh.P. Sharnova¹, E.E. Tikhomirov², A.N. Tsygin², W.G. Pinelis²

¹ Central City Hospital, Troitsk

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and promising of renoprotective and immunosuppressive therapy in children with nephrotic syndrome

TO INVESTIGATE THE ROLE OF I/D POLYMORPHISM GENE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) IN PROMISING OF RENOPROTECTIVE AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME E-SYNDROME (NS) WE DETERMINED THE GENOTYPES OF ACE IN 76 CHILDREN WITH NS INCLUDING 22 CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE (CRF). THE ANALYSIS OF TREATMENT EFFECT WITH INHIBITOR ACE IN PATIENTS WITH STEROID RESISTANT NS (SRNS) DEMONSTRATED DECREASING OF RENOPROTECTIVE EFFECT OF THESE DRUGS IN PATIENTS WITH DD GENOTYPE COMPARED WITH II AND ID GENOTYPES ($P = 0,033$) BY SIMILAR DEGREE OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR), PROTEINURIA AND BLOOD PRESSURE DECREASE IN THESE PATIENTS. PERCENTAGE OF DD GENOTYPE IN PATIENTS WITH NS REFRACTORY TO THERAPY OF CYCLOSPORIN A WERE HEIGHT COMPARED WITH PATIENTS, SENSITIVE TO THIS THERAPY.

KEY WORDS: NEPHROTIC SYNDROME, CHRONIC RENAL FAILURE, POLYMORPHISM OF GENES, RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM.

вания почечной недостаточности, которые, согласно фундаментальным исследованиям клинических патофизиологов, помимо основного заболевания, связаны с активацией системной и/или локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышенной продукцией вазоконстрикторного гормона ангиотензина II (АТII) [2, 24, 33, 39, 40, 42, 44, 50, 52, 54, 61–63].

Основными патофизиологическими проявлениями активации системной и локально-почечной РАС являются системная артериальная гипертензия [5, 15, 16, 21, 22, 29, 46, 48, 55], гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации [13, 14, 16], развитие и/или увеличение протеинурии [5, 18, 33, 38, 43, 44, 50, 56, 57, 59], а также усиление склеротических процессов в почке за счет стимуляции пролиферативных процессов [3, 9, 10, 17, 24, 30, 31, 34, 39, 40, 41, 45, 51, 56]. Учитывая, что перечисленные эффекты АТII ведут к быстрому склерозированию почки и потере ее функций, становится очевидным, что потенциальным средством защиты почки является фармакологическая блокада АТII. На современном этапе ее можно достичь путем использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и/или антагонистов рецептора АТII [7, 32, 58, 63]. Механизм нефропротективного действия ингибиторов АПФ в первую очередь связывают с блокадой его внутрипочечного синтеза [2, 58]. Основа нефропротективных свойств антагонистов рецептора АТII — индукция невосприимчивости рецепторов к гормону [2, 62]. Среди «кандидатных» генов, которые могут выступать в качестве регуляторов индивидуального ответа на прием ингибиторов АПФ, а также антагонистов рецептора АТII, изучается I/D полиморфизм гена АПФ. Этот полиморфный маркер стал объектом изучения и при исследовании эффективности ряда иммуносупрессивных препаратов, в частности циклоспорина, действие которого преимущественно обусловлено

угнетением транскрипции интерлейкина 2 и других цитокинов, вызывающих пролиферацию и дифференцировку цитотоксических и других эффекторных Т лимфоцитов с последующей продукцией антител; эти эффекты также отчасти опосредованы АТII [23, 49, 59–63].

В настоящей работе мы исследовали связь инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ с эффективностью нефропротективной терапии ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов АТII I типа и иммуносупрессивной терапии циклоспорином у больных с ГК-резистентным НС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группу пациентов с СРНС включены 76 детей с установленным на основе критериев МКБ-10 диагнозом (табл. 1).

В активной стадии НС обследованы 57 пациентов. Активность заболевания проявлялась гипоальбуминемией — $23,126 \pm 0,88$ г/л (от 9,3 до 39 г/л), гипер- α_2 -глобулинемией — $22,41 \pm 1,152\%$ (от 9,3 до 44%), гиперхолестеринемией — $8,832 \pm 0,569$ ммоль/л (от 3,32 до 29 ммоль/л), протеинурией — $3,252 \pm 0,431$ г/сут (от 0,5 до 20 г/л).

Терминальной стадии ХПН достигли 22 пациента: 10 девочек и 12 мальчиков в возрасте на момент исследования $11,9 \pm 1,2$ года (от 0,5 до 17 лет), дебютом заболевания в $8,1 \pm 1,1$ года (от 2 мес до 16 лет), длительностью заболевания на момент исследования $3,3 \pm 0,5$ года (от 2 мес до 6 лет). Активность заболевания на момент исследования проявлялась гипоальбуминемией — $24,98 \pm 2,301$ г/л (от 11,47 до 34 г/л), гипер- α_2 -глобулинемией — $24,1 \pm 3,364\%$ (от 9,3 до 38,7%), гиперхолестеринемией — $9,163 \pm 1,515$ ммоль/л (от 3,32 до 29 ммоль/л), протеинурией — $3,876 \pm 1,02$ г/сут (от 0,5 до 20 г/л), снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — $20,09 \pm 3,79$ мл/мин (от 5,24 до 53,2 мл/мин). Программный гемодиализ или пе-

Таблица 1. Клинические данные и лабораторные показатели больных с СРНС в активной стадии и стадии частичной ремиссии

Клинико-лабораторные данные	Активная стадия (n = 57), M ± m	Стадия частичной ремиссии (n = 19), M ± m
Длительность заболевания, лет (min–max)	4,4 ± 3,7 (0,17–14)	4,2 ± 3,3 (0,33–12)
Пол, м/ж	27/30	5/14
Возраст, лет (min–max)	7,6 ± 5,3 (2–17)	13,0 ± 4,0 (3–17)
Протеинурия, г/сут (min–max)	3,252 ± 0,431 (0,5–20)	0,643 ± 0,121 (0,1–1,3)
Альбумины, г/л (min–max)	24,98 ± 2,301 (11,47–34)	26,81 ± 1,206 (18,2–36)
α_2 -Глобулины, % (min–max)	22,41 ± 1,152 (9,3–44)	16,51 ± 1,42 (11–29)
Холестерин, ммоль/л (min–max)	8,832 ± 0,569 (3,32–29)	6,79 ± 0,55 (3,8–11,7)
Нормальные функции почек, количество больных	12	12
Снижение осмотического концентрирования, количество больных	12	5
Снижение осмотического концентрирования и СКФ, количество больных	6	2
Снижение СКФ, количество больных	5	–
Терминальная ХПН, количество больных	22	–
Лечение, количество больных		
Преднизолон (перорально)	38 (ежедневно или через день)	17 (ежедневно или через день)
Метилпреднизолон (внутривенные пульсовые введения)	14	3
Циклоспорин	19	8
Микофенолата мофетил	7	1
Ингибитор АПФ	41	16
Ингибитор АПФ и блокатор кальциевых каналов	18	5
Ингибитор АПФ и блокатор рецепторов АТII	9	1
Ингибиторы АПФ, блокатор кальциевых каналов и блокатор рецепторов АТII	4	–

ритонеальный диализ на момент исследования проводили 17 детям. Трансплантация почки проведена 4 детям.

На момент исследования 38 детей получали преднизолон ежедневно или в альтернирующем режиме в дозе от 7,5 до 70 мг/сут, 14 из них — в сочетании с пульсовыми внутривенными введениями метилпреднизолона; 19 детей находились на терапии циклоспорином в дозе 50–150 мг/сут (1,5–6 мг/кг/сут), длительность которой составляла от 1 мес до 2 лет 4 мес; 7 пациентов получали микофенолата мофетил в дозе 500–1250 мг/сут в течение от 14 дней до 1 года 5 мес. С антипротеинурической и нефропротективной целью, а также в качестве гипотензивной терапии 41 пациент получали ингибиторы АПФ в дозе 1,25–20 мг/сут, из них 18 — в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, 9 — в сочетании с блокаторами рецепторов АП II, 4 — в сочетании с блокаторами кальциевых каналов и блокаторами рецепторов АП II.

19 детей с СРНС обследованы в стадии частичной ремиссии. Уровень протеинурии у этих пациентов на момент исследования составил $0,643 \pm 0,121$ г/сут, альбумины сыворотки крови — $26,81 \pm 1,206$ г/л (от 18,2 до 36 г/л), α_2 -глобулины — $16,51 \pm 1,42\%$ (от 11 до 29%), холестерин — $6,79 \pm 0,55$ ммоль/л (от 3,8 до 11,7 ммоль/л). У 12 детей функции почек не были нарушены, у 7 пациентов — снижены (у 5 — нарушение осмотического концентрирования: в пробе с сухоедением удельный вес мочи до 1,019; у 2 — сочетанное снижение обеих функций: СКФ 50–65 мл/мин, максимальный удельный вес мочи в пробе с сухоедением — до 1,017).

На момент исследования преднизолон ежедневно или в альтернирующем режиме (от 7,5 мг через день до 40 мг/сут) получали 17 детей, 3 — в сочетании с пульсовыми внутривенными введениями метилпреднизолона; 8 детей находились на терапии циклоспорином в дозе 50–200 мг/сут (2,5–4,5 мг/кг/сут), длительность которой составляла от 14 дней до 2 лет 1 мес; 1 больной получал мофетила микофенолат в дозе 1500 мг/сут в течение 8 мес. Ингибиторы АПФ получали 16 детей (2,5–20 мг/сут), из них 5 — в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, 1 — в сочетании с блокатором рецепторов к АП II.

Диагностическая биопсия почки проведена 62 из 76 пациентов с СРНС. Морфологической основой заболевания у 24 детей был фокально-сегментарный гломерулосклероз, у 2 — болезнь минимальных изменений, у 14 — мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, у 15 — мезангиокапиллярный гломерулонефрит, у 3 — мембранозная гломерулосклероз II–III ст., у 1 — эндокапиллярный гломерулонефрит, у 3 — диффузный нефросклероз, у 1 — фибропластический гломерулонефрит.

Группы больных были сформированы на базе нефрологического отделения НЦЗД РАМН и отделения гемодиализа РДКБ г. Москвы.

Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови с помощью коммерческого набора фирмы Wizard Genomic DNA Purification Kit «Promega» (США); амплификацию полиморфного участка генов АПФ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Циклотемп» (Россия) и электрофорез в 2% агарозном геле, проводимые на основе стандартных методик [18]. Реакционная смесь для ПЦР объемом 50 мкл включала 2 мкл геномной ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймера, 5 мкл буфера [MgCl₂, Tris-HCl (pH 8,3), KCl], 1 мкл dNTPs, 1 мкл *AmpliTaq Gold* ДНК-полимеразы производства фирмы «ABI» и 39 мкл воды. После денатурации образцов при 95°C в течение 5 мин выполняли 28 циклов амплификации в следующем режиме: денатурация при 94°C в течение 1 мин и синтез при 62°C в течение 45 с с заключительным синтезом при 72°C в течение 1 мин.

В результате амплификации получен как укороченный фрагмент гена АПФ длиной 190 п.н. (аллель D), так и фрагмент размером 490 п.н., содержащий вставку (аллель I) (рис. 1). Статистическую обработку данных проводили на компьютере в программе STATISTICA 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Различия между группами в зависимости от типа данных и их распределения рассчитывали с использованием *t*-критерия, точного критерия Фишера и критерия χ^2 .

Наблюдаемые в выборках частоты распределения генотипов исследуемого локуса проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга по критерию χ^2 . Сравнение распределения частот аллелей и генотипов исследуемых генов в группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Относительный риск (RR — Relative Risk) вычисляли по формуле $RR = (a + 0,5)(d + 0,5)/(b + 0,5)(c + 0,5)$, где *a* — число больных с наличием и *b* — с отсутствием данного аллеля или генотипа среди больных, *c* и *d* — число здоровых с наличием и отсутствием данного аллеля или генотипа; параметр 0,5 используется как поправка на малочисленность выборки. При $RR = 1$ ассоциация отсутствует, $RR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом («фактор риска»), $RR < 1$ — как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости») [37].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемое распределение частот генотипов I/D полиморфизма гена АПФ во всех группах обследованных больных соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,2229 - 2,706$, $p = 0,4 - 0,1$).

Анализ эффективности ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов АП II I типа для замедления прогрессирования ХПН у больных с СРНС не выявил значимых различий в группах больных, получавших нефропротективную терапию, и без терапии ($\chi^2 = 2,75$, $p = 0,061$) (табл. 2).

Выявлена ассоциация I/D полиморфизма гена АПФ с эффективностью нефропротективной терапии ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов АП II I типа для замедления прогрессирования ХПН у больных со стероидчувствительным нефротическим синдромом (табл. 3).

Анализ распределения полиморфных маркеров гена АПФ (I/D) у больных ГК-резистентным НС, получавших нефропро-

Рис. 1. Электрофоретическое разделение в 2% агарозном геле продуктов амплификации гена АПФ. М — ПЦР-продукты (негидролизованые); 1–3 — продукты амплификации трех больных НС со следующими генотипами: 1 — DD, 2 — II, 3 — ID

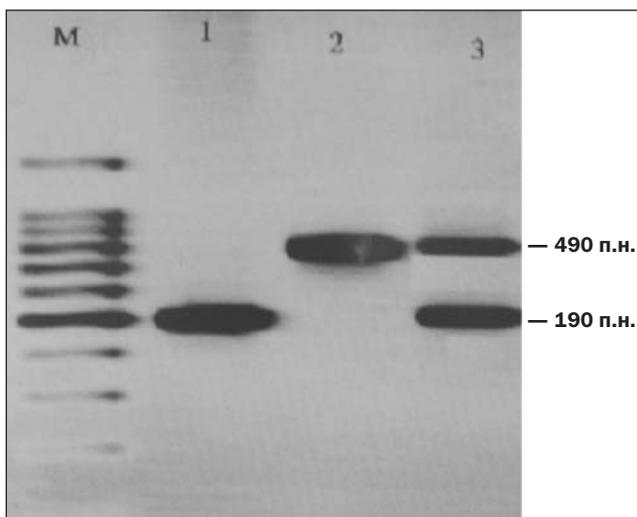


Таблица 2. Оценка эффективности терапии ингибиторами АПФ у больных с СРНС

Хроническая почечная недостаточность	Применение ингибитора АПФ, количество больных		Всего
	да	нет	
Да	14	8	22
Нет	44	10	54
Итого	58	18	76

Таблица 3. Ассоциация эффективности нефропротективной терапии с I/D полиморфизмом гена АПФ у больных с СРНС

Генотип	Больные, получавшие ингибитор АПФ		P*
	с хронической почечной недостаточностью, n (%)	без хронической почечной недостаточности, n (%)	
II	2 (14,29)	7 (18,92)	> 0,05
ID	5 (35,71)	23 (62,16)	> 0,05
DD	7 (50)	7 (18,92)	0,033
Всего	14	37	
I	9 (32,14)	37 (50)	> 0,05
D	19 (67,86)	37 (50)	> 0,05

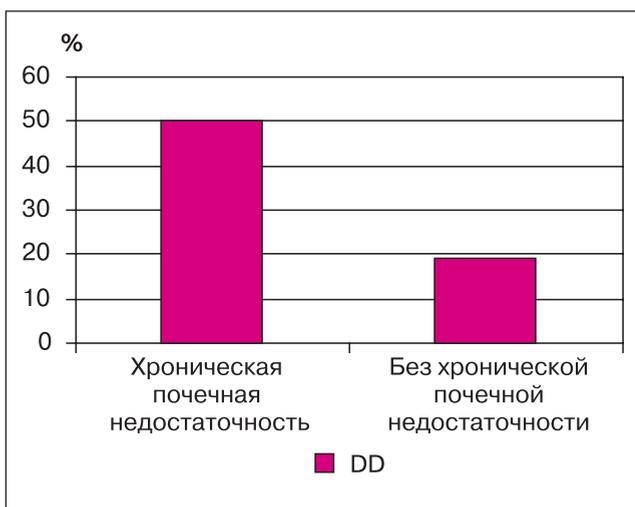
Примечание:

* Точный критерий Фишера.

12

тективную терапию ингибитором АПФ и/или блокатором АП II I типа, выявил значимое повышение частоты DD генотипа у пациентов в стадии ХПН по сравнению с больными со стабильной функцией почек (50 и 18,92%; $p = 0,033$) (рис. 2). Расчет относительного риска у больных с СРНС указывал на проявление DD генотипом эффекта, предрасполагающего к развитию ХПН в условиях нефропротективной терапии ($RR = 4,06$).

Частота гомозигот II и гетерозигот ID у больных НС в стадии ХПН, получавших нефропротективную терапию, по сравнению с больными с стабильной функцией почек, была снижена (14,24 и 18,92% и 35,71 и 62,16% соответственно), хотя различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена АПФ (I/D) с вариабельностью количественных показателей протеинурии, СКФ и АД у больных НС в условиях нефропротективной терапии ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов АП II I типа. Лабораторно-инструмен-

Рис. 2. Распределение DD-генотипа АПФ (I/D) у больных с ГК-резистентным НС, достигших стадии хронической почечной недостаточности и со стабильной функцией почек, получавших терапию ингибиторами АПФ

тальная характеристика обследованных больных, распределенных в группы сравнения в зависимости от генотипа АПФ, представлена в табл. 4.

Статистически значимых различий в вариабельности протеинурии, СКФ и АД в зависимости от распределения генотипов АПФ (I/D) у больных СРНС до терапии ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов АП II I типа и в условиях нефропротективной терапии, проанализированных методом дисперсионного анализа (ANOVA), получено не было.

Выявлены генотипы АПФ, ассоциированные с минимальным значением СКФ: у больных, гомозиготных по D аллелю гена АПФ, СКФ как до назначения нефропротективной терапии, так и в условиях терапии ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов АП II была ниже по сравнению с пациентами, гетерозиготными и гомозиготными по I аллелю, но эти различия не были значимы ($p = 0,179-0,34$).

Ни один из генотипов гена АПФ не вносил значимого вклада в вариабельность уровня АД как до терапии ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов АП II, так и в условиях терапии. Уровень АД был схожим во всех группах больных, распределенных в зависимости от генотипа АПФ (табл. 4). Частота комбинированного использования ингибитора АПФ и блокатора рецепторов АП II для достижения целевого уровня АД в группах больных, гомозиготных по D аллелю АПФ, была выше по сравнению с носителями II и ID генотипов (0,25 и 0,11 и 0,23 соответственно).

Обнаружены генотипы АПФ, коррелирующие с вариабельностью протеинурии у больных СРНС. В группе больных, гомозиготных по D аллелю гена АПФ, по сравнению с пациентами с ID и II генотипами АПФ, уровень протеинурии был выше как до назначения нефропротективной терапии, так и в условиях терапии ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов АП II, но различия не были статистически значимыми ($p = 0,138-0,47$).

У больных СРНС носителей II генотипа АПФ на фоне нефропротективной терапии ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов АП II выявлено наибольшее снижение уровня протеинурии по сравнению с носителями ID и DD генотипов, которое не было статистически значимым ($p = 0,138-0,47$).

Таблица 4. Характеристика больных с СРНС в зависимости от генотипа АПФ (I/D) в условиях нефропротективной терапии

Показатели	Исходно (нефробиопсия), М ± SD (n = 47: 9/26/12)	Через 6 мес терапии, М ± SD (n = 21: 4/11/6)	Через 12 мес терапии, М ± SD (n = 9: 2/5/2)	Через > 12 мес терапии, М ± SD (n = 17: 3/10/4)
Систолическое АД, мм рт. ст.				
II	122,4 ± 13,6	120 ± 14,14	125 ± 7,07	110 ± 14,14
ID	119,8 ± 27,4	119,5 ± 19,6	112 ± 9,08	115 ± 7,5
DD	124,4 ± 23,8	125 ± 23,4	117,5 ± 17,6	117,5 ± 17
Диастолическое АД, мм рт. ст.				
II	79,3 ± 7,2	77,5 ± 5	82 ± 7,07	70 ± 14,14
ID	74,8 ± 16,1	75 ± 16,7	72 ± 5,47	75 ± 10,3
DD	83,5 ± 18,8	81,6 ± 21,3	77,5 ± 17,6	76,25 ± 17,9
Протеинурия, г/м²/сут				
II	2,74 ± 0,75	1,8 ± 1,24	1,5 ± 1,38	0,4 ± 0,56
ID	3,65 ± 2,9	3,06 ± 3	1,84 ± 1,95	1,8 ± 2,45
DD	3,77 ± 2,44	3,75 ± 2,78	3,58 ± 3,04	3,77 ± 2,87
СКФ, мл/мин/м²				
II	77,68 ± 32,3	85,81 ± 14,9	66,91 ± 75,08	75,63 ± 38,9
ID	77,61 ± 27,8	60,37 ± 27,1	70,52 ± 15,6	60,72 ± 38,3
DD	76,95 ± 29,5	59,09 ± 33,8	57,27 ± 33,1	59,39 ± 18,9
Ингибитор АПФ/ингибитор АПФ + блокатор рецепторов АП II, n		19/2	7/2	14/3
Больные с ХПН, n (%)	–	5	3	6
II		0	1 (33,33)	1 (16,67)
ID		1 (20)	1 (33,34)	3 (50)
DD		4 (80)	1 (33,33)	2 (33,33)

13

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена АПФ (I/D) с эффективностью иммуносупрессивной терапии циклоспорином у 22 детей с СРНС (табл. 5).

Подбор иммуносупрессивной терапии в стационаре проводили в соответствии с общепринятым протоколом лечения больных НС и с учетом предполагаемой эффективности иммуносупрессивных препаратов в зависимости от клинико-морфологического варианта нефрита. Эффективность циклоспорина оценивали через 6 мес от начала лечения, при этом максимальная длительность терапии у больных на момент исследования достигла 2,4 года. Критериями эффективности терапии были полное отсутствие протеинурии или ее снижение менее 4 мг/м²/ч, что клинически соответствовало ремиссии НС.

Средний уровень протеинурии у больных НС, чувствительных к терапии циклоспорином, составил 0,33 ± 0,06 г/сут (от 0 до 0,73 г/сут), а у пациентов, резистентных к терапии, — 2,33 ± 0,405 г/сут (от 1,6 до 3 г/сут). Выявленные отличия были статистически значимы (p = 0,037).

Статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей гена АПФ (I/D) у больных НС, ответивших на иммуносупрессивную терапию циклоспорином, по сравнению с больными, резистентными к этой терапии, получено

не было. В группе больных, резистентных к терапии циклоспорином, отмечено повышение частоты генотипа DD гена АПФ по сравнению с больными, чувствительными к терапии (33,33 и 21,05%; p = 0,99). Частота D аллеля в группах больных, резистентных к терапии циклоспорином, также была выше по сравнению с пациентами, чувствительными к терапии (83,33 и 55,26%; p = 0,37).

Расчет относительного риска указывает на тенденцию к проявлению DD генотипом и D аллелем гена АПФ эффекта, предрасполагающего к формированию резистентности к терапии циклоспорином у больных СРНС (RR для DD = 2,06, RR для D = 3,04).

По мере детализации значимости PAC и собственно АП II для формирования нефросклероза и прогрессирования гломерулярных заболеваний необходимость противодействия патологическим эффектам АП II стала общепризнанной и рассматривается в числе определяющих направлений в современной нефрологии. В продолжительных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на больных с хроническими диффузными заболеваниями почек и больных сахарным диабетом с микроальбуминурией и диабетической нефропатией (MDRDS, REIN, AIPRI, ACEi-Trial, MICRO-HOPE и др.), убедительно продемонстрирована пер-

Таблица 5. Распределение генотипов и аллелей гена АПФ (I/D) у больных НС, чувствительных и резистентных к терапии циклоспорином

Генетический маркер	Количество больных, ответивших на терапию, n (%)	Количество больных, не ответивших на терапию n (%)	P*
II	2 (10,53)	0 (0)	1
ID	13 (68,42)	2 (66,67)	0,97
DD	4 (21,05)	1 (33,33)	0,99
Аллель I	17 (44,74)	1 (16,67)	0,37
Аллель D	21 (55,26)	5 (83,33)	0,37

Примечание:

* Точный критерий Фишера.

спективность применения ингибиторов АПФ [24–27]. Нефропротективные свойства ингибиторов АПФ, включающие в себя способность корректировать АД, предупреждать развитие или значимо снижать протеинурию, уменьшать выраженность пролиферативных процессов в почках, ведущих к быстрому склерозированию органа, в клинической практике проявляются замедлением темпов прогрессирования почечной недостаточности и отдалением потребности больных в экстракорпоральных методах лечения [3, 12, 16, 20, 29].

В нашем исследовании анализ эффективности ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов АП II типа для замедления прогрессирования ХПН у больных с ГК-резистентным НС не выявил значимых различий в группах больных, получавших нефропротективную терапию и без терапии ($\chi^2 = 2,75$, $p = 0,061$).

Выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена АПФ (I/D) с эффективностью нефропротективной терапии ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов АП II типа для замедления прогрессирования ХПН у больных с СРНС. Значимое повышение частоты DD генотипа АПФ у пациентов с СРНС, получавших нефропротективную терапию, выявлено у больных в стадии ХПН по сравнению с больными со стабильной функцией почек ($\chi^2 = 4,93$, $p = 0,033$), что согласуется с данными литературы.

Результаты проведенных ранее популяционных исследований указывают на ограничение нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ у больных, гомозиготных по D аллелю гена АПФ, демонстрировавших более высокие темпы прогрессирования почечной недостаточности [12, 36, 37, 47, 53]. G.G. van Essen et al. [35] у больных с ХПН в исходе различных заболеваний почек (гломерулонефрит, гипертензионный нефросклероз, интерстициальные заболевания, поликистоз почек), независимо от их этиологии выявили значимое преобладание DD генотипа гена АПФ, который был ассоциирован у этих больных со снижением СКФ. В исследовании REIN [53] наименьшее снижение протеинурии, темпа падения СКФ и прогрессирования поражения почек до стадии терминальной ХПН наблюдалось в группе больных с DD-генотипом, одним из самых неблагоприятных вариантов гена АПФ. Yoshida et al. [64] продемонстрировал ограничение терапевтической эффективности ингибиторов АПФ у больных с IgA-нефропатией, гомозиготных по D аллелю: степень протеинурии и снижение почечных функций у этих больных было выше в сравнении с I-гомозиготами.

Тем не менее, в нашем исследовании статистически значимых различий в вариабельности протеинурии, СКФ и АД в зависимости от распределения генотипов АПФ (I/D) между больными НС до терапии ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов АП II типа и в условиях нефропротективной терапии получено не было.

В ряде исследований выявлена связь выраженности нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ с I/D полиморфизмом гена АПФ и длительностью фармакологического ингибирования РАС [6]. Ингибитор АПФ и блокатор рецепторов АП II оказывали стойкий антигипертензивный эффект к концу 1-го месяца лечения у больных с ID и II вариантами генотипа, в то время как при DD варианте генотипа контроль АД был достигнут значительно позже — через 6–12 мес непрерывной терапии [6]. Различия в степени снижения протеинурии в большей степени проявлялась в течение первых 3 мес терапии у больных с II и ID вариантами генотипа — в эти сроки наблюдали существенное снижение экскреции белков с мочой, в то время как при DD варианте генотипа протеинурия нарастала. Тем не менее, при применении препаратов, блокирующих РАС, в течение 6–12 мес протеинурия одинаково уменьшалась у всех больных.

В нашем исследовании наибольшее снижение протеинурии у больных СРНС на фоне нефропротективной терапии отмечено у носителей II генотипа АПФ, при этом степень уменьшения протеинурии коррелировала с длительностью применения ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов АП II типа, однако различия не были статистически значимыми.

Значимой ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с эффективностью иммуносупрессивной терапии циклоспорином у больных СРНС нами получено не было. При этом выявлено повышение частоты генотипа DD и аллеля D у больных, резистентных к терапии циклоспорином. Полученные нами данные согласуются с результатами проведенного ранее популяционных исследований, в которых не получено зависимости распределения аллелей гена АПФ с терапевтической чувствительностью к пульсовым введениям метилпреднизолона, а также к циклофосфамиду и циклоспоринолу.

Таким образом, нами установлено влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность нефропротективной терапии. Нефропротективные свойства ингибиторов АПФ у больных СРНС снижаются при наличии DD генотипа АПФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации по педиатрии. — М., 2005. — С. 107–112.
2. Бондаренко Б.Б., Зима Ю.Б. Телмисартан — новый блокатор рецепторов ангиотензина II // Артериальная гипертензия. — № 8. — С. 82–84.
3. Вашурина Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы) // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 171–181.
4. Игнатова М.С. Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты) // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 127–131.
5. Камышова Е.С., Кутырина И.М., Носиков В.В., Швецов М.Ю. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. архив. — 2005. — № 6. — С. 16–20.
6. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Носиков В.В. и др. Изучение полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите // Тер. архив. — 1999. — № 6. — С. 30–34.
7. Кутырина М.И. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 331–333.
8. Москалева Е.С., Длин В.В., Харина Е.А., Курбанова Э.Г. Принципы лечения первичного нефротического синдрома у детей глюкокортикоидами и цитостатиками // Материалы I конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей». — М., 1998. — С. 81–86.
9. Мустафина О.Е., Тхаркахова З.Н., Бикмеева А.М. и др. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний // Мед. генетика. — 2002. — Т. 1. — № 5. — С. 212–220.
10. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция — мишень нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек // Тер. архив. — 2002. — № 6. — С. 5–11.
11. Сергеева Т.В., Цыгин А.Н., Вознесенская Т.С. и др. Лечение гломерулонефрита у детей / Пособие для врачей. — М., 2001. — С. 16–22.
12. Сивоус Г.И., Горашко Н.М., Носиков В.В., Касаткина Э.П. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 у молодых больных с диабетической нефропатией // Молекулярная медицина. — 2004. — № 1. — С. 42–47.
13. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю. и др. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности // Тер. архив. — 2000. — № 6. — С. 9–14.

14. Томилина Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 226–235.
15. Шадрина М.И., Сломинский П.А., Милосердова О.В. и др. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца в московской популяции // *Генетика*. — 2001. — Т. 37, № 4. — С. 540–544.
16. Шулушко Б.И. Артериальная гипертензия. — С-П., ПЕНКОР. — 2001. — С. 98–108.
17. Abbate M., Benigni A., Bertani T., Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic // *Nephrol. Dialys. Transplant.* — 1999. — V. 14. — P. 304–312.
18. Al-Eisa A., Haider M.Z., Strivastva B.S. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome in Kuwaiti Arab children // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2001. — V. 35. — P. 239–242.
19. Arneil G. Management of the nephrotic sindrom in the child // In: *Clinical paediatric nephrology*. — Ed. Lieberman. — Toronto., 1976. — P. 146–454.
20. Bagga A., Vasudev A.S., Moudgil A., Srivastava R.N. Peripheral blood lymphocyte subsets in idiopathic nephrotic syndrome of childhood // *Indian. J. Med. Res.* — 1996. — V. 104. — P. 292–295.
21. Barley J., Blackwood A., Miller M et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples // *J. Hum. Hypertens.* — 1996. — V. 10, № 1. — P. 31–35.
22. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension*. — 1994. — V. 24. — P. 63–69.
23. Borel J.F. Mechanism of action of cyclosporin A and rationale use in nephrotic syndrome // *Clin Nephrol.* — 1991. — V. 35 (Suppl.). — S23–30.
24. Border W.F., Nobl N.A. Interaktions of transforming growth factor and angiotensin II in renal fibrosis // *Hipertensions*. — 1998. — V. 31. — P. 181–188.
25. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome // *Nature Genet.* — 2000. — V. 24. — P. 349–354.
26. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N.Engl.J.Med.* — 2001. — V. 345. — P. 861–869.
27. Buraczynka M., Grzebalska A.M., Spasiewicz D. et al. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska (Med)*. — 2002. — V. 57(2). — P. 330–336.
28. Cameron J.S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — V. 18 (Suppl. 6). — P. 45–51.
29. Caulfield M., Lavender P, Farral M. et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 330. — P. 1629–1633.
30. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis // *Kidney Int.* — 1996. — V. 49. — P. 578–597.
31. Fogo A. Progression and potential regression of glomerulosclerosis // *Kidney Int.* — 1993. — V. 59. — P. 804–819.
32. Frank C., Herrmann M., Fernandez S. et al. Dominant T-cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood // *Kidney Int.* — 2000. — V. 57(2). — P. 510–517.
33. Frishberg Y., Becker-Cohen R., Halle D. et al. Genetic polymorfisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children // *Kidney Int.* — 1998. — V. 54. — P. 1843–1849.
34. Garin E.H. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — V. 14 (8–9). — P. 872–878.
35. van Essen G.G., Rensma H.L., Zeeuw D. et al. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy // *The Lancet*. — 1996. — V. 347. — P. 94–95.
36. Hori C., Harioka M., Yoshikawa N. et al. // Significance of ACE genotypes and medical treatments in childhood focal glomerulosclerosis // *Nephron*. — 2001. — V. 88. — P. 313–319.
37. Ikoma M., Kawamura T., Kkinuma Y. et al. Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions // *Kidney Int.* — 1991. — V. 40. — P. 195–202.
38. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease // *Kidney Int.* — 2001. — V. 60. — P. 1131–1140.
39. Johnson R., Alpers C., Yoshimura A. et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension // *Hipertension*. — 1992. — V. 19. — P. 464–474.
40. Klahr S., Schreiner G., Ichirawa I. The progression of renal disease // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — V. 19. — P. 464–474.
41. Lee D.Y., Kim W., Kang S.K. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal-change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis // *Nephron*. — 1997. — V. 77. — P. 471–473.
42. Ling H., Vamvakas S., Schaefer L., Schnittler H. Angiotensin II-induced cell hypertrophy: Potential role of impaired proteolytic activity in cultured LLC-PK1 cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1995. — V. 10. — P. 1305–1312.
43. Lovati E., Richard A., Frey B.M. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 2001. — V. 60. — P. 46–54.
44. Luther Y., Bantis C., Ivens K. et al. Effects of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Blood Press. Res.* — 2003. — V. 26 (5–6). — P. 333–337.
45. McLaughlin K.J.M., Harden P.N., Ueda S. et al. The role of genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases // *Hypertension*. — 1996. — V. 28. — P. 912–915.
46. Marian A.J. Genetic markers: genes involved in human hypertension // *J. Cardiovasc. Risc.* — 1997. — V. 4(5). — P. 341–345.
47. Mizuiri S., Hemmi H., Inoue A. et al. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism // *Nephron*. — 1997. — V. 75. — P. 310–314.
48. Navis G., Van Der Kleij F.G., De Zeeuw D., De Jong P.E. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects // *Circulation*. — 1995. — V. 91. — P. 2933–2942.
49. Niaudet P. The French Society of Pediatric Nephrology. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroiddependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial // *Pediatr. Nephrol.* — 1992. — V. 6. — P. 1–3.
50. Oktem F., Sirin A., Bilge I. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — V. 19. — P. 384–389.
51. Reggenenti P., Perna A., Mosconi L. et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies // *Ibid.* — 1998. — V. 53. — P. 1209–1216.
52. Remuzzi G., Ruggenenti P., Benigni A. Pathophysiology of progressive nephropathies // *Kidney Int.* — 1997. — V. 51. — P. 2–15.
53. Ruggenenti P., Perna F., Geradi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients in long-term ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet*. — 1998. — V. 352. — P. 1252–1256.
54. Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts // *Kidney Int.* — 1997. — V. 52. — P. 1497–1510.
55. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y. et al. Proinflammatory actions of angiotensin II // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2001. — V. 10. — P. 321–329.
56. Schieppati A., Remuzzi G. The future of renoprotection: frustration and promises // *Kidney International*. — 2003. — V. 64. — P. 1947–1955.
57. Schmidt S., Ritz E. The role of I-converting enzyme gene polymorphism in renal disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1996. — V. 5. — P. 552–555.
58. Unger T. Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining the therapeutic implications // *JRAAS*. — 2001. — V. 2 (Suppl. 2). — P. 4–7.
59. Wolf G., Ziyadeh F.N., Zahner G., Stahl R.A.K. Angiotensin II is mitogenic for cultured rat glomerular endothelial cells // *Hypertension*. — 1996. — V. 27. — P. 897–905.
60. Wolf G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms // *Nephrologie*. — 1998. — V. 19. — P. 451–456.
61. Wolf G., Haberstroh U., Neilson E.G. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells // *Am. J. Pathol.* — 1992. — V. 140. — P. 95–107.
62. Wolf G., Neilson E.G. Angiotensin II as renal growth factor // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1993. — V. 3. — P. 1531–1540.
63. Wolf G., Neilson E.G. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells // *Am. J. Physiol.* — 1990. — V. 259. — P. 768–777.
64. Yoshida H., Mitarai T., Kawamura T. et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy // *J. Clin. Invest.* — 1995. — V. 96. — P. 2162–2169.

А.И. Грекова, Л.П. Жаркова

Смоленская государственная медицинская академия

Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования)

ПРОВЕДЕНО МНОГОЦЕНТРОВОЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ВЫБОРА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. ОКАЗАЛОСЬ, ЧТО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ НЕОПРАВДАННО ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЮТСЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ НЕ УЧИТЫВАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫБОР АНТИБИОТИКОВ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О НИЗКОМ УРОВНЕ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ, ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ, ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

16

Контактная информация:

Грекова Антонина Ивановна,
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней Смоленской
государственной медицинской академии
Адрес: 214019, Смоленск,
ул. Крупской, д. 28,
тел. +7 (4812) 27-09-92
Статья поступила 03.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только острым респираторным инфекциям [1, 2]. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется до 1–1,2 млрд «диарейных» заболеваний и около 5 млн детей умирает от ОКИ и их осложнений [1, 2]. В России ежегодно заболевает ОКИ свыше 500 000 детей или инфекционные диареи занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая по заболеваемости только острым респираторным инфекциям [1–3].

В настоящее время изменилась этиологическая структура ОКИ у детей. Значительно возросла роль вирусов (ротавирусы, калицивирусы, реовирусы и др.). Их удельный вес составляет, по данным разных авторов, до 70%. Число бактериальных ОКИ значительно снизилось и составляет 7–10% [4, 5]. Увеличилось число микст-инфекций (вирусно-бактериальных) до 15–17% [1, 2, 4].

Изменение этиологической структуры диктует необходимость постоянной коррекции лечебных мероприятий. Однако, как показывает существующая практика, до настоящего времени в практическом здравоохранении отсутствуют единые подходы как к диагностике, так и к терапии ОКИ у детей, допускаются целый ряд ошибок, что ведет к развитию нежелательных побочных эффектов и неблагоприятным последствиям. Особенно часто и порой необоснованно (60–80%) дети с ОКИ получают антибактериальные препараты (АБП). В связи с широким и бесконтрольным использованием АБП отмечается повсеместный рост устойчивости патогенных микроорганизмов к большинству из них, что снижает эффективность рутинной антибиотикотерапии [6].

Таким образом, все это диктует необходимость постоянного контроля в выборе и назначении лекарственной терапии и особенно АБП при ОКИ у детей. Для изучения существующей практики лечения ОКИ нами было спланировано и проведено многоцентровое фармакоэпидемиологическое аналитическое исследование, целью которого явилось изучение тактики антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей.

A.I. Grekova, L.P. Zharkova

Smolensk State Medical Academy

Selection of the antibacterial therapy for acute enteric infections among children (results of the multical analytical research)

THE MULTICENTER PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYTICAL RESEARCH WAS CARRIED ON TO STUDY THE SELECTION OF THE ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE ENTERIC INFECTIONS AMONG CHILDREN. IT TURNED OUT THAT ANTIBACTERIAL MEDICATIONS ARE UNJUSTIFIABLY OFTEN APPLIED WHEN TREATING CHILDREN FOR ACUTE ENTERIC INFECTIONS. WHEN SELECTING A THERAPY, THE DOCTORS DO NOT TAKE INTO CONSIDERATION THE CLINICAL SEMIOLOGY AND SEVERITY OF THE CLINICAL COURSE. THE SELECTION OF ANTIBIOTICS WITNESSES THE POOR KNOWLEDGE OF THE DOCTORS IN SUCH AREAS AS PHARMACODYNAMICS, PHARMACOKINETICS AND SAFETY PROFILE OF THE ANTIMICROBIAL MEDICATIONS.

KEY WORDS: ACUTE ENTERIC INFECTIONS, CHILDREN, SELECTION OF ANTIBACTERIAL MEDICATIONS.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки истории болезни детей в возрасте от нескольких дней до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в периоды сезонного подъема заболеваемости ОКИ: май–сентябрь и ноябрь–февраль в период с 2002 по 2005 г. Исследование проводилось на базе детских инфекционных стационаров городов России (Смоленск, Брянск, Калуга, Тула, Москва, Волгоград), инфекционных отделений ЦРБ Смоленской (Вязьма, Сафоново, Рославль) и Брянской областей (Клинцы).

Анализировались следующие показатели: возраст пациентов, сроки госпитализации, тяжесть заболевания, диагностика ОКИ (клиническая, бактериологическая, серологическая), тактика лечения, выбор АБП и других медикаментозных средств, пути введения и сроки АБП, исходы заболевания. Полученные данные обрабатывались с использованием компьютерной программы LRTI Treatment Evaluation. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.2). Описательная статистика, включающая количество наблюдений, частоту и долю (в %) от общего числа случаев была выполнена для всех анализируемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировано 1884 историй болезней детей с ОКИ в возрасте от 0,1 мес до 15 лет. Среди заболевших преобладали дети в возрасте от 1 до 3 лет (61,6%), в 2 раза реже госпитализировались дети в возрасте > 3 лет (29,8%) и значительно реже дети до 1 года (8,7%). По структуре нозологических форм ОКИ были представлены следующими формами: инвазивные диареи — 35,7%, водянистые диареи — 20,2%, вирусные диареи — 18,0%, бактериальные патогенные ОКИ — 18,2% и бактериальные ОКИ, вызванные условно-патогенной микрофлорой (УПМ) — 8,0%. Большинство (78,3%) детей госпитализировались в первые 3 дня заболевания, однако 21,7% пациентов поступили в стационар в более поздние сроки.

В большинстве (51,6%) случаев, диагноз ОКИ устанавливался по клинической симптоматике заболевания. Лабораторное подтверждение ОКИ (бактериологическое, серологическое, вирусологическое) было проведено в 48,4% случаев. При выделении патогенной микрофлоры определение чувствительности микроорганизмов к АБП проводилось в 25,5% случаях. Однако в отдельных центрах (Калуга, Брянск) этот показатель оказался в 3 раза выше (76,7 и 68% соответственно). Серологическая диагностика ОКИ оказалась на низком уровне во всех центрах, составляя в среднем 4,7%.

Как показали результаты анализа, во всех центрах преобладали средне-тяжелые формы заболевания (79,6%), количество которых превалировало в Волгограде (93,1%) и Калуге (96,5%). Тяжелые формы заболевания ОКИ встречались в 8,6% случаях, однако в отдельных центрах их ча-

стота была в 2,7–3,7 раза выше среднего значения (Брянск и Клинцы Брянской обл. — 23 и 31,5% соответственно). Легкое течение заболевания выявлено в среднем в 11,8% случаев, но в Москве и Смоленске оно регистрировалось в 2 раза чаще (Москва: ДКБ № 9 — 25,3% и ДКБ № 7 — 22,8%; Смоленск — 24,6%).

Частота использования АБП при лечении ОКИ составила в среднем 88,5%. Как показали результаты анализа, практически всем детям независимо от возраста и тяжести ОКИ назначались АБП (рис. 1) и только в ДКБ № 9 (Москва-2) частота их назначения оказалась ниже и составила 59,5%. При этом практически в половине случаев (45,6%) назначалась комбинированная антибактериальная терапия двумя, а в некоторых случаях и тремя АБП.

При изучении структуры назначаемых АБП оказалось, что доля препаратов с эффективностью, доказанной в клинических исследованиях, составила только 10,7% (ЦС III — 3,8%, ФХ — 6,2%, макролиды — 0,7%) (табл. 1). В большинстве же случаев (89,3%) назначались заведомо неэффективные АБП (цефалоспорины I и II поколений, пенициллины, линкомицин, аминогликозиды, хлорамфеникол) и/или токсичные (сульфаниламиды, рифампицин, хлорамфеникол, производные 8-оксихинолина). Выбор антибиотика в 74,5% случаев осуществлялся без определения чувствительности микроорганизмов.

При изучении частоты назначения АБП в зависимости от этиологии ОКИ оказалось, что антибиотики назначаются независимо от этиологии заболевания (табл. 2, 3). Обращает внимание высокая частота назначения АБП во всех центрах (кроме Волгограда) при лечении вирусных (ротавирусных) диарей, составляя в среднем 78,8%.

Продолжительность антибактериальной терапии составила в среднем $14,5 \pm 5,0$ дней с колебаниями от 5 до

Рис. 1. Частота назначения антибактериальных препаратов (в %)

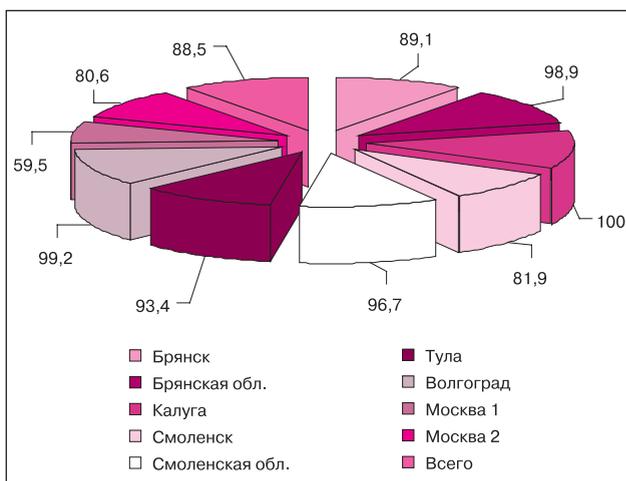


Таблица 1. Частота назначения антибактериальной терапии в зависимости от этиологии острых кишечных инфекций (% от общего числа)

	Брянск	Брянская обл.	Калуга	Смоленск	Смоленская обл.	Тула	Волгоград	Москва 1	Москва 2	Всего
Шигеллез	100	100	100	100	91,7	91,3	100	100	100	95,0
Эшерихиоз	0	100	100	0	0	100	100	100	0	100
Сальмонеллез	96,3	100	100	100	100	87	100	50	100	95,5
Ротавирусная инфекция	83,3	100	100	81,7	93,8	80,1	0*	87,5	40,6	78,8
Условно-патогенная микрофлора*	100	100	100	100	100	92,3	95,9	0	50	87,5

Примечание:

* — пациенты отсутствовали.

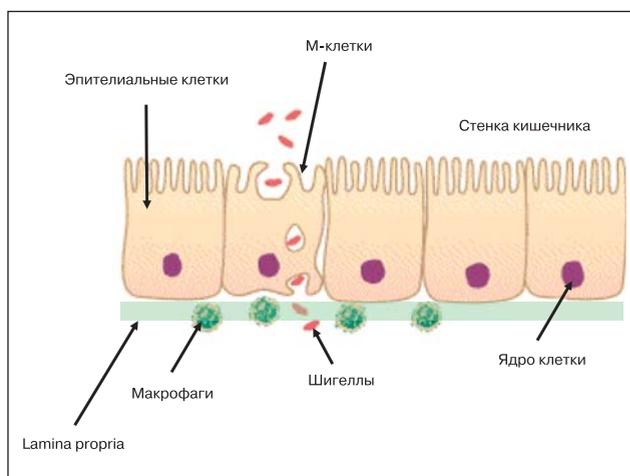
20 дней. В большинстве (61,1%) случаев АБП назначались внутрь, однако в 38% препараты вводились парентерально, преимущественно внутримышечно (37,9%) и иногда ректально (0,1%).

Результаты проведенного исследования показали, что при лечении ОКИ у детей часто назначаются АБП, чаще всего при лечении вирусных диарей. Возникает вопрос: чем можно объяснить существующую практику выбора АБП? Что имеют практические врачи в качестве рекомендаций выбора АБП?

Поиск информации по существующей проблеме показал, что до настоящего времени в России не разработаны единые рекомендации по выбору и способу введения антибиотиков при ОКИ у детей. Имеющиеся публикации [1–4] не адекватны таковым рекомендациям ВОЗ и зарубежных рекомендаций [5]. Современный подход к лечению ОКИ заключается в выборе тактики лечения от выраженности клинической симптоматики, характера диареи [5, 6]. Вследствие того, что водянистая диарея не сопровождается инвазией тканей и возникает под действием токсинов или вызывается вирусами, антибактериальная терапия не назначается, за исключением средне-тяжелых и тяжелых случаев инфекций, вызванных *V. cholere* O1 или *V. cholere* O139, где целью назначения АБП является сокращение периода бактериовыделения и предотвращение распространения возбудителя в окружающей среде [5, 6]. Основным в лечении водянистых диарей является патогенетическая терапия, направленная на поддержание водно-электролитного баланса (пероральная и/или парентеральная регидратация). В нашем исследовании частота назначения АБП при лечении вирусной диареи, которая протекает в виде водянистой, колебалась от 40 до 100%, составляя в среднем 78,8%.

При дизентериеподобных или кровавистых диареях, вызываемых микроорганизмами, которые вызывают повреждение (деструкцию) эпителиального слоя толстого кишечника, показано назначение АБП. Деструкция тканей сопровождается повреждением капилляров, что приводит к появлению примеси крови в стуле и развитием локального и системного воспалительного процесса. Основными микроорганизмами, вызывающими инвазивные диареи у детей, являются *Shigella spp.*, энтероинвазивные *E. coli*, и некоторые сальмонеллы (*S. enteritidis*). Антибактериальная терапия кровавистых диарей назначается для уменьшения симптомов и длительности болезни, предупреждения осложнений и неблагоприятных исходов, скорейшего прекращения бактериовыделения и эпидемического распространения патогенов [6]. Основными показателями в выборе АБП для лечения шигеллезов, наиболее распространенных в детском возрасте, являются: активность *in vitro*, способность создавать высокие сывороточные концентрации (по отношению к МПК), безопасность применения у детей. Этим требованиям отвечают антибактериальные препараты для системного применения (табл. 3). Активностью *in vitro* и подтвержденной клинической эффективностью при дизентериеподобном синдроме обладают: фторхинолоны,

Рис. 2. Деструкция эпителиального слоя слизистой толстого кишечника при шигеллезах



ко-тримоксазол, ампициллин, тетрациклины и налидиксовая кислота [5, 6]. Однако на территории России среди основных возбудителей острой диареи, прежде всего *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, энтероинвазивные *E. coli*, наблюдается высокая частота распространения приобретенной резистентности к ко-тримоксазолу, ампициллину и тетрациклинам [6]. Выбор антибиотиков, назначаемых врачами в нашем исследовании, не отвечает этим требованиям. Наиболее часто используемыми АБП оказались аминогликозиды (АГ) — 37,3%, из них наиболее востребованным — гентамицин (32,2%). Особенности фармакодинамики и фармакокинетики данной группы антибиотиков, а также высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций (ототоксичность, нефротоксичность, нейромышечная блокада) не позволяют рекомендовать их для лечения ОКИ. АГ создают высокие концентрации в просвете кишечника, что приводит к стерилизации толстого кишечника, что и используется в предоперационной подготовке при оперативных вмешательствах на толстом кишечнике в хирургии. Они не рекомендуются ВОЗ при лечении шигеллезов из-за высокой токсичности. Вторыми по частоте назначения оказались нитрофураны (22,3%) — фуразолидон. Эта группа АБП ранее широко использовалась в педиатрической практике для лечения ОКИ, однако фуразолидон не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не создает высоких сывороточных концентраций, в связи с чем не может применяться для лечения шигеллезов [6]. Нами выявлено, что для лечения ОКИ широко использовались АБП, эффективность которых в отношении шигелл не доказана (рифампицин, цефалоспорины I и II поколений, линкомицин, пенициллин). Неоправданно широкое применение их формирует резистентность респираторных патогенов (пневмококков), а значит, снижает их эффективность при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Основными АБП, рекомендуемыми ВОЗ для лечения шигеллезов, являются хинолоны (налидиксовая кислота), фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин).

Таблица 2. Частота назначения антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях неуточненной этиологии (% от общего числа)

	Брянск	Брянская обл.	Калуга	Смоленск	Смоленская обл.	Тула	Волгоград	Москва 1	Москва 2	Всего
Гастроэнтерит	66,7	100	100	50	100	100	100	47	100	84,8
Энтерит	66,7	100	100	61,1	100	100	100	57,1	87,5	85,8
Энтероколит	100	94,1	100	91,7	100	100	100	83,3	100	96,6
Гастроэнтероколит	85,4	100	100	82,2	100	100	100	56,3	84,2	89,7

Таблица 3. Структура назначаемых антибактериальных препаратов при лечении острых кишечных инфекций

Антибиотики	Частота назначения (%)
Аминогликозиды II поколения	32,2
Нитрофураны	22,3
Рифампицин	13,2
Цефалоспорины I поколения	10,5
Пенициллины	6,4
Фторхинолоны	6,2
Сульфаниламиды	6,2
Аминогликозиды I поколения	4,2
Цефалоспорины III поколения	3,8
Хлорамфеникол	1,8
Аминогликозиды III поколения	1,3
Макролиды	0,7
8-оксихинолины	0,6
Линкомицин	0,3

сацин), макролиды (азитромицин) и цефалоспорины III поколения [5, 6]. Однако, как показали результаты нашего анализа, уровень резистентности шигелл к налидиксовой кислоте составила в среднем 42,5%, что не согласуется с опубликованными ранее данными и, возможно, связано с погрешностями при постановке чувствительности [6]. Фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются активными в отношении всех видов шигелл, создавая высокие сывороточные концентрации, превышающие МПК в 100 и более раз. Несмотря на то, что они в эксперименте у молодых животных вызывали поражение зон роста хрящей, данная нежелательная реакция не наблюдалась у детей при коротком курсе терапии (5 дней) [5]. Данные АБП могут быть использованы у детей при шигеллезах, вызываемых *S. dysenteriae* I типа в дозе 10 мг/кг

2 раза в сут коротким курсом (до 5 дней). В нашем исследовании нерациональный выбор АБП приводил к неоправданно длительным курсам — от 5 до 20 дней, составляя в среднем $14,5 \pm 5,0$ дней, и нередко к частой смене препаратов в связи с неэффективностью.

Эффективность макролидов (азитромицина) была доказана в клинических исследованиях [7]. При проведении клинических исследований использовались группы сравнения: группа детей (36), получавшая азитромицин в дозе 12 мг/кг внутрь в 1-й день, затем 6 мг/кг во 2–5-е дни 1 раз в день и группа (39), получавшая оральные цефалоспорины III поколения (цефиксим) из расчета 9 мг/кг внутрь 1 раз в день в течение 5 дней. Клиническая эффективность оказалась высокой в обеих группах и составила для азитромицина — 95% и цефиксима — 93%, в то время как бактериологическая эффективность оказалась выше в группе детей, получавших азитромицин 98% против 78% ($p < 0,01$). Эффективность парентеральных цефалоспоринов III поколения в лечении шигеллезов не до конца изучена, тем не менее, они рекомендуются в качестве препаратов выбора в педиатрической практике [5, 6].

Таким образом, проведенное фармакоэпидемиологическое исследование показало, что при лечении острых кишечных инфекций у детей неоправданно часто используются антибактериальные препараты. При выборе терапии не учитываются клиническая симптоматика и тяжесть течения заболевания. Выбор антибиотиков свидетельствует о низком уровне знаний врачей фармакодинамики, фармакокинетики и профиля безопасности антимикробных препаратов. Все вышеперечисленное указывает на необходимость создания единых подходов к лечению острых кишечных инфекций у детей и внедрению образовательных программ для врачей практического здравоохранения.

Состав исследовательской группы: Смоленск — Грекова А.И., Смолянкин Н.Н., Соломатина Н.Н., Белякова Н.И., Федина Т.Д.; Смоленская обл. — Ульянова Л.А.; Брянск — Струева О.В., Борисова О.Е.; Волгоград — Петров В.А.; Калуга — Темникова Е.И.; Клинцы Брянской обл. — Желдак Р.А.; Тула — Бурмыкина Г.В.; Москва — Новокшенов А.А., Ильина Н.И.

Таблица 4. Антибиотики для терапии шигеллезов у детей (D. Hamer In: L. Baddour, S., 2003)

Антибиотик	Доза (мг/кг)	Путь введения	Кратность	Длительность, дни
Цефотаксим	100–150	в/м	3–4	5
Цефтриаксон	50	в/м	1	5
Цефиксим	8	Внутрь	1–2	5
Налидиксовая кислота	60	Внутрь после еды	4	5
Азитромицин	10 в 1-й день, 5 в 2–5 дни	Внутрь	1	5
Ко-тримоксазол	10*	Внутрь	2	5

Примечание:

* по триметоприму в регионах с низким уровнем резистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н. и др. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. — М., 2004. — 136 с.
- Горелов А.В. Терапия острых кишечных инфекций у детей в современных условиях // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — № 4. — С. 72–78.
- Горелов А.В., Милютин Л.Н., Буркин А.В. и др. Практическое руководство по диагностике и комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. — Астрахань, 2005. — 116 с.
- Титова Л.В., Феклисова Л.В. Острые кишечные инфекции у детей первого года. Астрахань, 2004. — 150 с.

- Guerrant R., Van Gilder T., Steiner T. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2001. — V. 32, № 3. — P. 331–351.
- Сидоренко С.В., Иванов А.С., Дехнич А.В. В кн.: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск, 2007. — С. 276–281.
- Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2003. — V. 22. — P. 374–377.

С.В. Будалина¹, С.А. Царькова², В.П. Шилова³¹ Детская городская поликлиника № 13, Екатеринбург² Кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральской государственной медицинской академии Росздрав³ Диагностический центр (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка), Екатеринбург

Значение иммунизации «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» в профилактике частых респираторных заболеваний у детей из закрытых детских учреждений

ПРОВЕДЕНА СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ВАКЦИН «ПНЕВМО-23», «АКТ-ХИБ» И «ГРИППОЛ» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ИЗ ЗАКРЫТЫХ ДЕТСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОИММУНИЗАЦИЕЙ «ГРИППОЛОМ». В ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНО 60 ДЕТЕЙ (СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ $3,33 \pm 0,21$ ГОДА) С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТИ РАСПРЕДЕЛЕНА В 2 ГРУППЫ. В 1-Ю ГРУППУ ВОШЛИ 35 ДЕТЕЙ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ РЕЗУЛЬТАТОМ, ВО 2-Ю ГРУППУ — НОСИТЕЛИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКИ И ПНЕВМОКОККА. ДЕТЕЙ 1-Й ГРУППЫ РАЗДЕЛИЛИ НА 2 ПОДГРУППЫ: 1-Ю ПОДГРУППУ СОСТАВИЛИ 13 ДЕТЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ «ПНЕВМО-23» И «ГРИППОЛОМ», ТОЛЬКО «ГРИППОЛОМ» ИММУНИЗИРОВАЛИ 22 РЕБЕНКА 2-Й ПОДГРУППЫ. 15 ПАЦИЕНТОВ 2-Й ГРУППЫ ИММУНИЗИРОВАЛИ ПРОТИВ ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВОЙ И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЙ (1-Я ПОДГРУППА). 2-Ю ПОДГРУППУ (N = 10) СОСТАВИЛИ ДЕТИ, ВАКЦИНИРОВАННЫЕ ТОЛЬКО «ГРИППОЛОМ». УРОВЕНЬ НОСИТЕЛЬНОСТИ ОЦЕНИВАЛИ В ДИНАМИКЕ ЧЕРЕЗ 1 И 6 МЕС. ЧИСЛО ОРИ, ИХ СТРУКТУРУ, КОЛИЧЕСТВО КУРСОВ АНТИБИОТИКОВ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЕЗНИ — ЧЕРЕЗ 12 МЕС, ИММУННЫЙ СТАТУС — ЧЕРЕЗ 6 МЕС ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ. В ОБЩЕЙ ВЫБОРКЕ УРОВЕНЬ НОСИТЕЛЬНОСТИ СОСТАВИЛ 36,7% С ПРЕОБЛАДАНИЕМ КАПСУЛЬНОГО ВАРИАНТА *H. INFLUENZAE* ТИПА В. ДОЛЯ НОСИТЕЛЕЙ *H. INFLUENZAE* В ЧЕРЕЗ МЕСЯЦ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ТРЕМЯ ВАКЦИНАМИ УМЕНЬШИЛАСЬ В 2,5 РАЗА И СОСТАВИЛА 6,7%. У ДЕТЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ТОЛЬКО «ГРИППОЛОМ», ДОСТОВЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО ЧАСТОТЕ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКИ ДО И ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ НЕ УСТАНОВЛЕНО. ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА СПОСОБСТВОВАЛА СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПНЕВМОНИЕЙ В 3 РАЗА, ФАРИНГИТОМ — В 2 РАЗА, ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ — 2,3 РАЗА, ОБЩЕЕ ЧИСЛО ОРИ ОСТАВАЛОСЬ ПРЕЖНИМ. ПОКАЗАНО, ЧТО ВАКЦИНАЦИЯ ТОЛЬКО «ГРИППОЛОМ» НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТАТОЧНОЙ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДОВ ОРИ У ЧДБ. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ ПОЗИТИВНЫЕ ДЕТИ ДОЛЖНЫ ВАКЦИНИРОВАТЬСЯ ТРЕМЯ ВАКЦИНАМИ, ЧТО ПРИВОДИТ К СОКРАЩЕНИЮ ОБЩЕГО ЧИСЛА ОРИ В 4,6 РАЗ И СНИЖАЕТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РИНОФАРИНГИТОМ В 2 РАЗА, ФАРИНГИТОМ — В 8 РАЗ, ОТИТОМ — В 6 РАЗ, БРОНХИТОМ — В 4,3 РАЗА, ПНЕВМОНИЕЙ — В 3 РАЗА. ДЛЯ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ВАКЦИНАЦИЯ «ГРИППОЛОМ» ДОЛЖНА СОЧЕТАТЬСЯ С ВАКЦИНАЦИЕЙ «ПНЕВМО-23», ЧТО СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРИ В 6,5 РАЗ, РИНОФАРИНГИТОМ — В 5 РАЗ, ФАРИНГИТОМ — В 8,7 РАЗ, ОТИТОМ — В 7 РАЗ, БРОНХИТОМ — В 5 РАЗ, ПНЕВМОНИЕЙ — В 7 РАЗ. КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНИЗАЦИЯ («ПНЕВМО-23», «АКТ-ХИБ» И «ГРИППОЛ») ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА БЕЗОПАСНА, ИМЕЕТ ПОЗИТИВНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ, ЗАКРЫТЫЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ДЕТСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ, ИММУНИЗАЦИЯ.

Контактная информация:

Будалина Светлана Викторовна,
врач-иммунолог МУ «ДГП № 13»
Адрес: 620075, Екатеринбург,
ул. Карла Либкнехта, д. 6,
тел. (343) 261-16-60
Статья поступила 10.04.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Несмотря на внедрение клинических рекомендаций по профилактике и лечению респираторных заболеваний, проблема часто болеющих детей остается по-прежнему актуальной. Немаловажная роль в предотвращении ОРИ у детей принадлежит специфической иммунизации. Как показали исследования последних лет, прививки против гриппа не только снижают заболеваемость данной инфекцией, но и сокращают частоту ОРВИ другой этиологии [1–3]. Вместе с тем в межэпидемический по гриппу период в структуре заболеваний орга-

S.V. Budalina¹, S.A. Tsar'kova², V.P. Shilova³¹ 13th Children's City Polyclinic, Yekaterinburg² Chair of the Children's Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical Academy, Ministry of the Public Health³ Diagnostic Center (of the HIV Laboratory Diagnostics, Infectious Pathology and Diseases of Mothers and Children), Yekaterinburg

Meaning of immunization by Pneumo-23 and Act-Hib in the prevention of the recurrent respiratory diseases among children from the closed children's facilities

THE RESEARCHERS PERFORMED A COMPARATIVE EVALUATION OF THE CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFICACY OF THE PNEUMO-23, ACT-HIB AND GRIPPOL VACCINE COMBINATION FOR THE PREVENTION OF THE RECURRENT RESPIRATORY DISEASES AMONG CHILDREN FROM THE CLOSED CHILDREN'S FACILITIES (IF COMPARED WITH MONOIMMUNIZATION BY GRIPPOL. THE OPEN RESEARCH INCLUDED 60 CHILDREN (AVERAGE AGE WAS $3,33 \pm 0,21$ YEARS) WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES. DEPENDING ON THE RESULTS OF THE MICROBIOLOGICAL EXAMINATION, THE CHILDREN WERE DIVIDED INTO 2 GROUPS. THE 1ST GROUP CONSISTED OF 35 CHILDREN WITH NEGATIVE BACTERIOLOGICAL RESULT, WHILE THE 2ND GROUP CONSISTED OF THE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* AND *PNEUMOCOCCUS* CARRIERS. THE CHILDREN FROM THE 1ST GROUP WERE DIVIDED INTO 2 SUBGROUPS: THE 1ST SUBGROUP INCLUDED 13 CHILDREN VACCINATED WITH PNEUMO-23 AND GRIPPOL, 22 CHILDREN FROM THE 2ND SUBGROUP WERE IMMUNIZED WITH GRIPPOL ONLY. 15 PATIENTS FROM THE 2ND GROUP WERE IMMUNIZED AGAINST FLU, *PNEUMOCOCCUS* AND *HEMOPHILIC* INFECTIONS (1ST SUBGROUP); WHILE THE 2ND SUBGROUP (N = 10) WAS COMPOSED OF CHILDREN VACCINATED WITH GRIPPOL ONLY. THE CARRIER LEVEL WAS EVALUATED IN DYNAMICS IN 1 AND 6 MONTHS ACCORDINGLY. THE NUMBER OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES, THEIR STRUCTURE, THE NUMBER OF ANTIBIOTIC COURSES AND DISEASE DURATION — IN 12 MONTHS, IMMUNE STATUS — IN 6 MONTHS AFTER IMMUNIZATION. WITHIN THE GENERAL SAMPLE, THE CARRIER LEVEL MADE UP 36,7% WITH THE PREVAILING CAPSULAR VARIANT OF *H. INFLUENZAE* B TYPE. THE SHARE OF *H. INFLUENZAE* B CARRIERS REDUCED BY 2,5 TIMES TO MAKE UP 6,7% AFTER IMMUNIZATION WITH 3 VACCINES. CHILDREN VACCINATED WITH GRIPPOL ONLY SHOWED NO RELIABLE DIFFERENCES WITH REGARDS TO THE DISCHARGE OF *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* BEFORE AND AFTER VACCINATION IN THE OBSERVATION DYNAMICS. VACCINATION AGAINST FLU CONTRIBUTED TO REDUCTION OF PNEUMONIA SICKNESS RATE BY 3 TIMES, PHARYNGITIS SICKNESS RATE BY 2 TIMES, LARYNGOTRACHEITIS SICKNESS RATE BY 2,3 TIMES, WHILE THE TOTAL NUMBER OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES REMAINED THE SAME. THUS, THEY SHOWED THAT VACCINATION WITH GRIPPOL ONLY MAY NOT BE SUFFICIENT TO REDUCE THE FREQUENCY OF RECURRENT EPISODES OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES AMONG SICKLY CHILDREN. BACTERIOLOGICALLY POSITIVE CHILDREN MUST BE VACCINATED WITH THREE VACCINES, WHICH LEADS TO REDUCTION OF THE TOTAL NUMBER OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES BY 4,6 TIMES AND REDUCES RHINOPHARYNGITIS SICKNESS RATE BY 2 TIMES, PHARYNGITIS SICKNESS RATE BY 8 TIMES, OTITIS SICKNESS RATE BY 6 TIMES, BRONCHITIS SICKNESS RATE BY 4,3 TIMES AND PNEUMONIA SICKNESS RATE BY 3 TIMES. FOR CHILDREN, WHO HAVE NEGATIVE RESULTS OF THE MICROBIOLOGICAL EXAMINATION, VACCINATION WITH GRIPPOL SHOULD BE COMBINED WITH PNEUMO-23, WHICH REDUCES THE TOTAL NUMBER OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES BY 6,5 TIMES, RHINOPHARYNGITIS SICKNESS RATE BY 5 TIMES, PHARYNGITIS SICKNESS RATE BY 8,7 TIMES, OTITIS SICKNESS RATE BY 7 TIMES, BRONCHITIS SICKNESS RATE BY 5 TIMES AND PNEUMONIA SICKNESS RATE BY 7 TIMES. COMBINED IMMUNIZATION (PNEUMO-23, ACT-HIB AND GRIPPOL) TO PREVENT RECURRENT RESPIRATORY DISEASES AMONG PRESCHOOL CHILDREN IS SAFE AND HAS POSITIVE CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFECTS.

KEY WORDS: SICKLY CHILDREN, CLOSED SPECIALIZED CHILDREN'S FACILITIES, IMMUNIZATION.

нов дыхания у детей возрастает доля бактериальных патогенов (*H. influenza* — 15–78% и *Str. pneumoniae* — 13–74%), а удельный вес гриппа не превышает 5% [1].

H. influenza и *Str. pneumoniae*, являясь частью нормальной флоры носоглотки в младенчестве, с возрастом значительно колонизируют назофарингеальное пространство, повышая риск возникновения инфекций респираторного тракта [1, 4]. Исходя из этого, определение уровня назофарингеального носительства указанных возбудителей имеет особое значение в контингентах риска по высокой частоте возникновения ОРИ, к которым относятся дети из закрытых учреждений.

Отсутствие официального учета заболеваний, провоцируемых *H. influenza* и *Str. pneumoniae* и системы эпидемиологического надзора за распространенностью данной патологии объясняется сложностью этапов микробиологической диагностики. Вместе с тем в литературе уже накоплены некоторые сведения о взаимосвязи уровня назофарингеального носительства *H. influenza* и *Str. pneumoniae* у детей с частотой ОРИ и позитивном влиянии иммунизации «Акт-Хиб» и «Пневмо-23» на респираторную заболеваемость в целом [1, 5, 6]. Однако ряд вопросов требует своего решения. Недостаточно сравнительных данных о влиянии комбинации вакцин и моновакцинации против гриппа на частоту ОРИ у детей и уровень назофарингеального носительства. Требуется уточнения роль атопии в генезе частых ОРИ у детей и выявление особенностей их ответа на вакцинацию.

Цель исследования: сравнительная оценка клинической и микробиологической эффективности комбинации вакцин «Пневмо-23», «Акт-Хиб» и «Гриппол» для профилактики частых респираторных заболеваний у детей из закрытых детских учреждений в сравнении с моноиммунизацией «Грипполом».

С 1998 г. все дети домов ребенка г. Екатеринбурга вакцинируются против гриппа (приказ управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга № 420 от 14.09.98). С 2001 г. для профилактики гриппа в домах ребенка используется отечественная вакцина «Гриппол». В течение последних лет, после внедрения ежегодной иммунизации против гриппа, не зафиксировано ни одного случая гриппа у воспитанников детских учреждений закрытого типа, что подтверждено результатами вирусологических и серологических исследований. Тем не менее, до 60% воспитанников, находящихся в закрытых детских учреждениях города, относятся к группе часто и длительно болеющих ОРИ детей. Частота других ОРИ у детей в этих домах ребенка остается на прежнем уровне и составляет в среднем 6 и более эпизодов в год.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 2 до 5 лет, входящих в группу часто и длительно болеющих, размещенных в домах ребенка г. Екатеринбурга в осенне-зимний период 2005–2006 гг. Критерием включения в исследование явилось число эпизодов ОРИ 6 и более за предыдущий год (А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, 1986) [2, 6, 7]. Особенность дизайна данного исследования заключалась в том, что в домах ребенка все дети с 6-месячного возраста ежегодно вакцинируются против гриппа отечественной вакциной «Гриппол», т.е. до включения в исследование они получили вакцину дважды, так как средний возраст пациентов на момент начала исследования составил $3,3 \pm 0,21$ года.

Анализировались анамнестические данные (наличие сопутствующей патологии, число эпизодов ОРИ, структура ОРИ, число курсов антибактериальной терапии, длитель-

ность течения ОРИ за предыдущий год). Дизайн исследования включал 4 визита и предусматривал комплекс клинических и лабораторных (микробиологических и иммунологических) методов обследования в динамике наблюдения (до вакцинации, через 1, 6 и 12 мес после вакцинации). Результаты иммунологического обследования сравнивались с показателями здоровых детей такого же возраста [8].

На первом этапе исследования (до вакцинации) у всех пациентов проведено микробиологическое обследование материала со слизистой оболочки задней стенки глотки вне периода острых респираторных симптомов.

Материал со слизистой оболочки задней стенки глотки исследовали бактериологическим методом для выявления назофарингеального носительства *H. influenza* и *Str. pneumoniae* [9, 10]. Выделение и культивирование *H. influenza* проводили на питательной среде «шоколадный» агар, *Str. pneumoniae* — на 5% кровяно-дрожжевом агаре (КД). Посевы инкубировали при 35°C в атмосфере свечного газа в течение 18–24 ч. Чашки с питательной средой после инкубации просматривали при помощи стереоскопического бинокулярного микроскопа. Этиология ОРИ не изучалась.

В зависимости от результатов микробиологического исследования все дети были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с отрицательным микробиологическим результатом ($n = 35$), во 2-ю группу вошли 25 детей, имевших позитивные результаты микробиологического обследования. Для сравнительной оценки клинической эффективности комбинации «Пневмо-23» и «Гриппола» и моноиммунизации «Грипполом» детей 1-й группы разделили на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу составили 13 детей, вакцинированных комбинацией вакцин, 22 ребенка 2-й подгруппы иммунизировали только «Грипполом» (подгруппа сравнения). Выбор вакцины «Пневмо-23» был обоснован известными литературными сведениями о ее высокой клинической эффективности в отношении снижения частоты ОРИ у детей [1–3].

Детей, которые выделили *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* из нос- и ротоглотки ($n = 12$), и 3-х ВИЧ инфицированных пациентов с отрицательными результатами микробиологического исследования иммунизировали против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций (1-я подгруппа, $n = 15$), 2-ю подгруппу (сравнения) ($n = 10$) составили дети, вакцинированные только «Грипполом».

Вакцинацию проводили по согласованию с лечащим врачом и в соответствии с законом о вакцинопрофилактике. Для иммунизации использовали вакцины «Акт-Хиб» и «Пневмо-23» компании Санофи Пастер (Франция) и отечественную вакцину «Гриппол». Все дети находились под наблюдением врача.

Полученные результаты обработаны на персональном компьютере с применением пакета программ Microsoft Excel — анализ данных (описательная статистика, двухвыборочный тест с различными дисперсиями). Использованы методы простой статистики (вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних). Достоверность полученных результатов оценивалась парным методом по критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст воспитанников домов ребенка, включенных в исследование, составил, $3,3 \pm 0,21$ года. В выборке преобладали мальчики (58,3%).

Характеристика преморбидного фона. Известно, что факторами риска возникновения повторных ОРИ у детей в

закрытых коллективах являются отягощенный акушерский анамнез, воздействие на плод токсических веществ, недоношенность, морфофункциональная незрелость, гипоксия и др. [2]. У 60% детей регистрировалось сочетание нескольких заболеваний. На первом месте стояла неврологическая патология (63,3%), второе место занимала патология пищеварительного тракта (30,0%), рецидивирующий обструктивный бронхит регистрировался у 25% детей, атопический дерматит имел место у 18,3% воспитанников, 20,0% детей наблюдались кардиологом по поводу нарушений сердечного ритма и врожденных пороков сердца. У 13,3% детей выявлены болезни мочеполовой системы. Такое же количество пациентов наблюдалось с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки. Указания в анамнезе на заболевания, входящие в TORCH комплекс, регистрировались у 11,7%. У каждого четвертого ребенка диагностирована гипохромная анемия, у каждого десятого — гипотрофия. Частые респираторные заболевания, а также наличие сопутствующей патологии явились причиной задержки психомоторного (28,3%) и физического развития (11,7%).

В результате проведенного исследования установлено, что у часто болеющих ОРВИ детей в закрытых детских учреждениях преобладали болезни нервной системы, из них 31,7% воспитанников имели органическое поражение ЦНС. Ante- и интранатальное поражение ЦНС у ребенка способно существенно нарушать его адаптацию к факторам внешней среды, терморегуляцию (особенно на фоне ОРВИ), изменять функциональное состояние вегетативной нервной системы, повышать метеолабильность, что может способствовать возникновению повторных ОРВИ [2, 6].

Взаимосвязь носительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* и частоты ОРВИ. Данные литературы содержат противоречивые сведения о частоте носительства *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* среди ЧДБ в закрытых детских специализированных учреждениях. По данным Королевой И.С. с соавт., уровень носительства *H. influenzae* среди ЧДБ в домах ребенка составляет 20,8%, в то время как в Тюменской области среди аналогичного контингента детей этот показатель равен 63,6% [11, 12]. Уровень носительства пневмококка среди ЧДБ домов ребенка также существенно колеблется (от 11,1 до 86,7%) [13].

По результатам проведенного нами бактериологического обследования уровень носительства в общей выборке ЧДБ составил 36,7% (n = 22). Преобладание капсульного варианта *H. Influenzae* типа b выявлено как при высеве единственного возбудителя (n = 17; 28,4%), так и в комбинации со *Str. pneumoniae* (n = 5; 8,3%). То есть

пневмококк был редкой находкой и в монокультуре не выявлялся (табл. 1).

Сравнительный анализ влияния вакцинации тремя препаратами и «Грипполом» на уровень носительства (табл. 1) свидетельствовал о том, что доля детей, выделяющих *H. influenzae* b, через месяц после иммунизации тремя вакцинами уменьшилась в 2,5 раза и составила 6,7% (p < 0,05). То есть 6 из 10 детей освободились от носительства возбудителя. Этот позитивный эффект сохранялся в течение полугода наблюдения за пациентами. Два ребенка, выделявших *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* в комбинации, через месяц и 6 мес после вакцинации имели отрицательный результат микробиологического исследования образца секрета слизистой оболочки носоглотки.

В группе сравнения воспитанников детского дома, вакцинированных только «Грипполом», достоверных различий по частоте выделения гемофильной палочки до и после вакцинации в динамике наблюдения не установлено (p > 0,05). Из трех детей, имевших комбинацию возбудителей до вакцинации, двое продолжали выделять эти патогены со слизистой оболочки носоглотки и через 6 мес после иммунизации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство *H. influenzae* и/или *Str. pneumoniae* является лишь одной из многих причин, приводящих к повторным эпизодам ОРВИ у детей в закрытых коллективах. Иммунизация только «Грипполом» не влияет на длительность бактерионосительства гемофильной палочки и пневмококка, тогда как добавление к «Грипполу» «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» приводит к снижению уровня носительства гемофильной палочки в 2,5 раза и полностью исключает носительство пневмококка.

Общее число случаев респираторных инфекций в выборке за предыдущий год составило 371 (n = 60), из них зарегистрировано 169 фарингитов, 58 ринофарингитов, 18 пневмоний, 40 острых средних отитов, 7 синуситов, 74 острых простых бронхита, 5 ларинготрахеитов. При изучении аналогичного спектра заболеваний через 12 мес после вакцинации установлено, что общее число заболеваний сократилось в 1,7 раза. Уровень заболеваемости ринофарингитами снизился в 1,2 раза, пневмонией — в 3,6 раза, в 1,3 раза реже регистрировались отиты, число случаев ларинготрахеита сократилось в 1,5 раза, фарингитов — в 2,3 раза.

Особый интерес представляло изучение динамики частоты ОРВИ и их структуры до и после вакцинации в группах микробиологически позитивных и негативных детей, иммунизированных только «Грипполом» и комбинацией вакцин

Таблица 1. Динамика уровня носительства в группе детей с положительным результатом микробиологического обследования, абс. (%), n = 22

Возбудители	Уровень носительства в общей выборке до вакцинации (n = 60)	Пневмо-23 + Акт-Хиб + Гриппол 1-я подгруппа (n = 12)			Гриппол 2-я подгруппа (сравнения), (n = 10)		
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации	
			через 1 мес	через 6 мес		через 1 мес	через 6 мес
<i>H. influenzae</i>	17 (28,4)	10 (16,7)	4 (6,7)*	4 (6,7)*	7 (11,7)	6 (10,0)	5 (8,3)
<i>H. influenzae</i> и <i>Str. pneumoniae</i>	5 (8,3)	2 (3,3)	–	–	3 (5,0)	1 (1,6)	2 (3,3)
Итого:	22 (36,7)	12 (20,0)	4 (6,7)*	4 (6,7)*	10 (16,7)	7 (11,6)	7 (11,6)

Примечание:

* — достоверность различий между показателями до и после вакцинации (p < 0,05).

Рис. 1. Абсолютные показатели заболеваемости ОРИ до и после вакцинации «Акт-Хиб», «Пневмо-23» и «Грипполом» с микробиологической идентификацией *H. influenzae* и *Str. Pneumoniae*

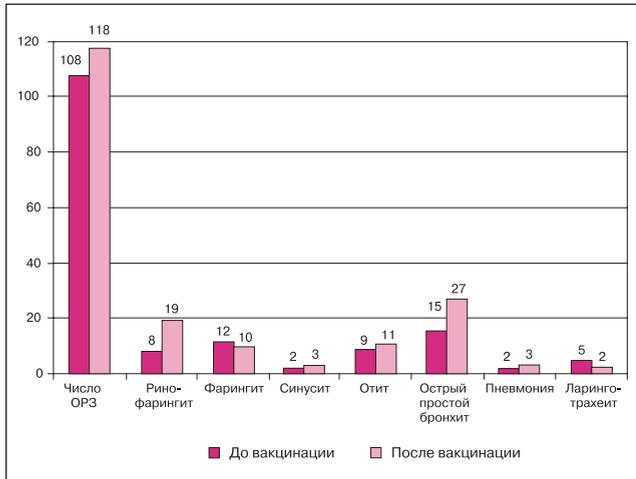


Рис. 2. Абсолютные показатели заболеваемости ОРИ до и после вакцинации «Грипполом» с микробиологической идентификацией *H. influenzae*

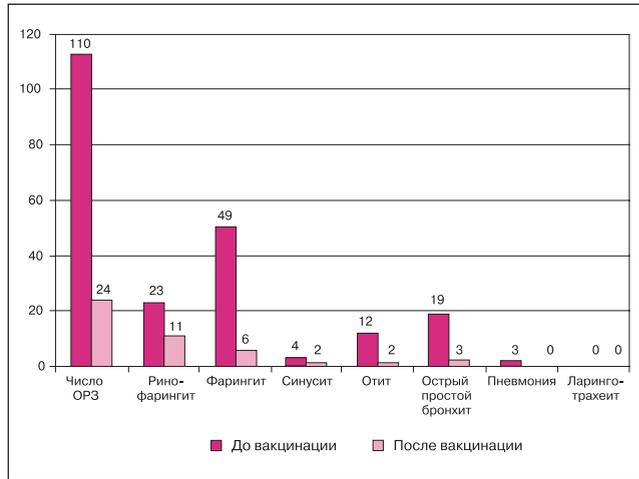


Рис. 3. Абсолютные показатели заболеваемости ОРИ до и после вакцинации «Пневмо-23» и «Грипполом» у детей с отрицательным результатом микробиологического обследования

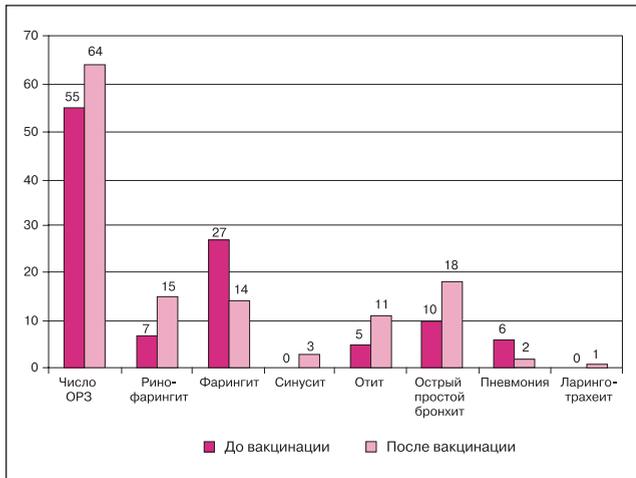
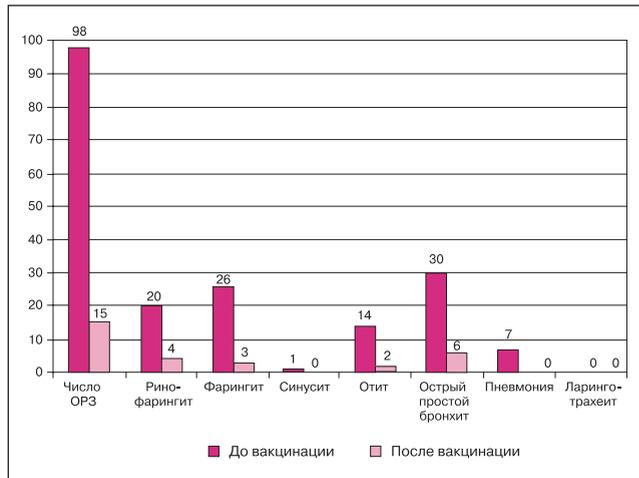


Рис. 4. Абсолютные показатели заболеваемости ОРИ до и после вакцинации «Грипполом» с отрицательным результатом микробиологического обследования



(рис. 1–4). Анализ абсолютных показателей заболеваемости ОРИ после иммунизации «Акт-Хиб», «Пневмо-23» и «Грипполом» с микробиологической идентификацией *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* (рис. 1) показал, что в этой группе детей общее число ОРИ сократилось в 4,6 раза, а количество нозологических форм ОРИ снизилось в 2–8 раз (соответственно синусит — фарингит). В то же время после иммунизации детей, выделяющих *H. influenzae*, только «Грипполом» (рис. 2) общее число ОРИ осталось практически прежним, снижение заболеваемости отмечено только по фарингитам (в 2 раза) и пневмонии (в 3 раза). Снижения абсолютного числа других нозологических форм не произошло.

Такая же закономерность выявлена и в группе микробиологически негативных детей. Число ОРИ после вакцинации «Пневмо-23» и «Грипполом» сократилось в 6,5 раз по сравнению с аналогичными показателями до вакцинации (рис. 3). По всем регистрируемым нозологическим формам отмечено сокращение эпизодов заболевания в 5–9 раз (соответственно ринофарингит — острый простой бронхит). После иммунизации микробиологически

негативных детей только «Грипполом» (рис. 4) общее число ОРИ оставалось прежним, за исключением эпизодов фарингита и ларинготрахеита, уровень которых сократился в 1,2 и 2,5 раза соответственно.

В сравниваемых группах изучено количество курсов антибактериальных препаратов и длительность течения эпизодов ОРИ в расчете на одного больного (табл. 2). Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что независимо от результата микробиологического обследования после иммунизации комбинацией вакцин число курсов антибактериальной терапии и длительность течения эпизодов ОРИ значительно сократились ($p < 0,05$). После иммунизации только «Грипполом» данные показатели остались без изменений ($p > 0,05$). Кроме того, у детей, выделяющих гемофильную палочку и пневмококк, после вакцинации «Грипполом» почти каждый третий эпизод ОРИ требовал назначения антибактериального препарата, тогда как добавление к «Грипполу» вакцин «Пневмо-23» и «Акт-Хиб» позволило практически полностью предотвратить назначение этих лекарственных средств при ОРИ ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика изучаемых показателей в расчете на одного больного в группах часто болеющих детей, $M \pm m$ ($n = 60$)

Показатели	Микробиологически негативные дети, 1-я группа, $n = 35$			Микробиологически позитивные дети, 2-я группа, $n = 25$		
	до вакцинации $n = 35$	после вакцинации		до вакцинации $n = 25$	после вакцинации	
		«Пневмо-23» + «Гриппол» $n = 13$	«Гриппол» $n = 22$		«Пневмо-23» + «Акт-Хиб» + «Гриппол», $n = 15$	«Гриппол» $n = 10$
Количество курсов антибиотиков, абс.	2,7±0,36	0,42±0,23*	2,73±0,59**	2,3±0,3	0,68±0,27*	3,6±0,27
Длительность течения заболевания, дни	9,91±0,67	4,42±1,26*	7,4±0,98	12,3±0,9	6,0±0,92*	11,9±0,99

Примечание:

* — достоверность различий между показателями внутри групп до и после вакцинации ($p < 0,05$).

** — достоверность различий показателей после вакцинации в подгруппах 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Таким образом, внедрение в 1998 г. в домах ребенка г. Екатеринбурга ежегодной плановой вакцинации против гриппа привело к тому, что в последние несколько лет в этих учреждениях не регистрируются случаи данного заболевания. Вакцинация против гриппа, по нашим данным, привела к снижению заболеваемости пневмонией у носителей гемофильной палочки в 3 раза и фарингитом — в 2 раза, что, вероятно, можно объяснить позитивным влиянием «Гриппола» на число бактериальных осложнений ОРВИ. У бактериологически негативных пациентов иммунизация «Грипполом» позволила сократить число фарингитов и ларинготрахеитов соответственно в 1,2 и 2,3 раза, что позволяет предположить их вирусную этиологию. Это подтверждает литературные данные о том, что вакцины против гриппа способствуют снижению частоты заболеваний вирусной этиологии за счет усиления образования эндогенного γ -интерферона и неспецифической стимуляции противовирусного иммунитета [1–3]. Вместе с тем установлено, что вакцинация только «Грипполом» не может быть достаточной для снижения частоты повторных эпизодов ОРВИ у детей из закрытых детских коллективов. Результаты исследования доказывают, что бактериологически позитивные дети должны вакцинироваться тремя вакцинами, что приводит к сокращению общего числа ОРВИ в 4,6 раз и существенно снижает заболеваемость ринофарингитом, фарингитом, отитом, бронхитом, пневмонией. Для детей, имеющих отрицательные результаты микробиологического обследования, вакцинация «Грипполом» должна сочетаться с вакцинацией «Пневмо-23», что

также способствует снижению как общей заболеваемости респираторными инфекциями, так и известными нозологическими формами.

Носительство *H. influenzae* и/или *Str. pneumoniae* и иммунный статус ЧДБ детей, проживающих в домах ребенка. Сравнительный анализ иммунного статуса в группах носителей и микробиологически негативных детей до и после вакцинации «Грипполом» и комбинацией вакцин показал, что по основным изучаемым показателям различий не установлено. Все параметры иммунограммы, за исключением уровня IgE и активности фагоцитоза моноцитов, не выходили за пределы нормальных значений, характерных для данного возраста (табл. 3). Этот факт подчеркивает, что подавляющее большинство ЧДБ детей не имели системного иммунного дефекта.

В литературе имеется достаточно сведений о прямой корреляции между частотой ОРВИ и атопией [1, 2]. В нашем исследовании, где основным критерием включения пациентов являлась частота ОРВИ более 6 раз за предыдущий год, важно было проанализировать вклад атопии в формирование повторных эпизодов респираторных заболеваний. Установлено, что атопический фенотип имел место лишь у 18,3% детей, который манифестировался в анамнезе атопическим дерматитом. Получение сведений об атопическом генотипе воспитанников детского дома было затруднено вследствие особого социального статуса детей. До начала вакцинации уровень IgE, превышающий нормальные значения, зарегистрирован у 18 из 60 человек (30,0%). Причем 9 из них (15,0%) входили в группу детей с

Таблица 3. Динамика уровня IgE и активности фагоцитоза моноцитов у носителей и микробиологически негативных детей, $n = 60$ ($M \pm m$)

Показатели	Микробиологически негативные дети, 1-я группа, $n = 35$			Микробиологически позитивные дети, 2-я группа, $n = 25$		
	до вакцинации $n = 35$	после вакцинации		до вакцинации $n = 25$	после вакцинации	
		«Пневмо-23» + «Гриппол» $n = 13$	«Гриппол» $n = 22$		«Пневмо-23» + «Акт-Хиб» + «Гриппол», $n = 15$	«Гриппол» $n = 10$
IgE, (МЕ/мл)	94,5±20,0	71,4±0,7	78,9±15,8	164,7±70,3**	307,8±119,0***	92,5±26,4*
Активность фагоцитоза моноцитов, (10^9 /л)	0,63±0,06	0,43±0,06*	0,44±0,04*	0,47 ± 0,04**	0,46±0,08	0,58±0,15

Примечание:

* — достоверность различий между показателями внутри групп до и после вакцинации ($p < 0,05$).

** — достоверность различий показателей до вакцинации в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$).

*** — достоверность различий показателей после вакцинации в подгруппах 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

отрицательным микробиологическим результатом, 9 других пациентов (15,0%) — в группу воспитанников, являющихся бактерионосителями. Несмотря на то что доля детей, имеющих высокий уровень IgE до вакцинации, была одинаковой у бактерионосителей и микробиологически негативных пациентов, средние значения этого показателя были выше у бактерионосителей ($p < 0,05$), (табл. 3). После вакцинации тремя вакцинами в группе носителей значение данного параметра было существенно выше по сравнению с детьми, иммунизированными двумя вакцинами ($p < 0,05$). Уровень IgE после вакцинации «Грипполом» у носителей и бактериологически негативных детей достоверно не различался ($p < 0,05$).

Таким образом, атопия, безусловно, вносит определенный вклад в формирование повторных эпизодов ОРВИ у детей. Так, каждый третий ребенок, включенный в исследование, имел высокие значения IgE, однако у носителей его уровень был в 4,3 раза выше, чем у бактериологически негативных детей. Возможно, данный факт объясняется сенсibiliзирующим влиянием гемофильной палочки. Активность фагоцитоза моноцитов превышала показатели здоровых детей во всех сравниваемых группах (табл. 4). До вакцинации у микробиологически негативных пациентов она была в 1,4 раза выше, чем после вакцинации в обеих подгруппах и у носителей ($p < 0,05$).

Показатели активности фагоцитоза моноцитов во 2-й группе оставались без изменений как до вакцинации, так и после нее в обеих подгруппах. Полученные сведения позволяют предположить, что наибольшая напряженность фагоцитарной активности моноцитов в 1-й группе детей до начала вакцинации является компенсаторным механизмом, способствующим элиминации возбудителей из носоглотки.

Таким образом, в исследовании показано позитивное влияние иммунизации «Грипполом» на уровень заболеваемости фарингитом, ларинготрахеитом и пневмонией у ЧДБ детей из закрытых детских коллективов. Независимо от результатов бактериологического обследования установлено преимущество комбинированной вакцинации «Пневмо-23» и «Гриппол» (2 вакцины) и Акт-Хиб», «Пневмо-23», «Гриппол» (3 вакцины) по сравнению с моноиммунизацией «Грипполом» в отношении частоты бактериовыделения гемофильной палочки и пневмококка и уровня заболеваемости респираторными инфекциями. С учетом широкой распространенности назофарингеального носительства гемофильной палочки ЧДБ дети из закрытых детских учреждений должны вакцинироваться тремя вакцинами (Акт-Хиб», «Пневмо-23», «Гриппол»), предварительное микробиологическое обследование не обязательно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — 84 с.
2. Балеева Л.С., Баясинская Г.Л., Вавилова В.П., Геппе Н.А. и др. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей. Пособие для врачей. — М.: Москва, 2005. — 53 с.
3. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г., Галицкая М.Г. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей. Пособие для врачей. — М.: Москва, 2005. — 36 с.
4. Боролина Л.Г. *H. Influenzae* типа «b» и ее значение в патологии детей раннего возраста // «Уральское медицинское обозрение». — 1997. — № 2. — С. 35–36.
5. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош, 2006. — 279 с.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // «Педиатрия». — 2005. — № 1. — С. 33–37.
7. Романцов М.Г., Ботвиньева В.В., Шульдякова О.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей. Пособие для врачей-педиатров, семейных врачей, студентов педиатрических факультетов медицинских вузов. — СПб., 2006. — 92 с.

8. Фомин В.В., Ольховиков А.И., Царькова С.А. Клиническая иммунология и аллергология. Учебно-методическое пособие. — Екатеринбург, 2006. — 99 с.
9. Шилова В.П., Розанова С.М. Стандартные операционные процедуры по клинической микробиологии. Выпуск 1. — Екатеринбург, 2005. — 24 с.
10. Приказ № 535 от 22 апреля 1985 г. МЗ СССР: «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
11. Королева И.С., Лыткина И.Н., Чистякова Г.Г., Блистинова З.А. Влияние вакцинации против типа b (вакциной АКТ-ХИБ) на уровень назофарингеального носительства и заболеваемость гнойно-септическими инфекциями // «Эпидемиология и инфекционные болезни». — 2002. — № 5. — С. 23–27.
12. Юшков И.Ю., Кулькина В.Ф., Огурцов А.А., Устюжанин Ю.В. Проблема гемофильной инфекции в Тюменской области // «Вакцинация». — 2003. — № 2 (26). — С. 25–27.
13. Козлов Р.С. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 1. — С. 61–69.

Информация Союза педиатров России

РЕЗОЛЮЦИЯ

Пленум Научного Совета по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития России «Новые технологии — здоровью детей» (Самара, 11.09.2007)

11 сентября 2007 г. в Самаре состоялось выездное заседание Пленума Научного Совета по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития России «Новые технологии — здоровью детей». Пленум проводился при участии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» и Минздравсоцразвития Самарской области. В работе принимали участие члены Научного Совета, представители Минздравсоцразвития России, ответственные сотрудники Минздравсоцразвития Самарской области, председатели Проблемных комиссий Совета, ведущие ученые-педиатры Самарского медицинского университета, Ивановской и Орен-

бургской медицинских академий, организаторы здравоохранения, врачи-педиатры Самарской области и других регионов Приволжского федерального округа (всего — более 200 участников). Работу Пленума открыл ректор Самарского государственного медицинского университета, академик РАМН Г.П. Котельников. На Пленуме обсуждались проблемы организации педиатрической службы в свете оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи детям, были представлены современные технологии диагностики и лечения инвалидизирующих болезней детского возраста, эффективные профилактические технологии, реализуемые на уровне первичной медико-санитарной помощи. Кроме того, на Пленуме рассматривались проблемы сохранения и укрепления репродуктивного здоровья детей и подростков.

Продолжение — см. стр. 83.

Л.А. Никулин, М.Г. Кулагина, Д.А. Каюмова, Е.В. Боровикова

Кафедра педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета

Иммуномодулирующая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b у детей с тимомегалией

ИЗУЧЕНИЕ СИНДРОМА УВЕЛИЧЕННОЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИМЕЕТ БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ МЕХАНИЗМОВ СТАНОВЛЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛО ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ УВЕЛИЧЕННОЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ II И III СТЕПЕНЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b (В СУППОЗИТОРИЯХ). ВЫЯВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ НОСЯТ КОМПЛЕКСНЫЙ ХАРАКТЕР, СОЗДАЮТ БЛАГОПРИЯТНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ОБУСЛАВЛИВАЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ АДЕКВАТНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ. ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2b ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ ЕГО ОТЧЕТЛИВО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ, НОРМАЛИЗУЮЩИЕ ДИСБАЛАНС В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ДЕТЕЙ С ТИМОМЕГАЛИЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТИМОМЕГАЛИЯ, ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b, ИММУНИТЕТ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ, ДЕТИ.

26

Контактная информация:

Кулагина Мария Григорьевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии с курсом
неонатологии ФПК и ППС Кубанского
государственного медицинского
университета
Адрес: 350063, Краснодар,
ул. Седина, д. 4,
тел. (861) 268-15-95
Статья поступила 10.02.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Изучение синдрома увеличенной вилочковой железы (СУВЖ) имеет большое значение для понимания механизмов становления и функционирования иммунной системы. По данным П.Д. Ваганова (2001) дети с СУВЖ чаще болеют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) (87,31% переносят ОРВИ уже на первом году жизни, из них 55% детей болеют 3 раза в году и чаще, в контроле — 20%). Эти дети составляют группу риска как по частоте различных заболеваний, так и по возможности возникновения дисбаланса иммунной и нейроэндокринной систем, что и определяет необходимость дифференцированного диспансерного наблюдения и оздоровления.

По данным литературы у детей с СУВЖ II и III степеней выше частота аллергических заболеваний и ОРВИ. Высокие показатели заболеваемости и смертности этих детей, особенно на первом году жизни, многие исследователи связывают с нарушениями функционирования иммунной системы, в частности с развитием иммунодефицита.

Сохранившиеся дискуссионные моменты по данной проблеме обусловлены в основном односторонней ориентацией врачей-неонатологов и педиатров только на сам факт увеличенной вилочковой железы (выявляемой рентгенологически или при ультразвуковом исследовании), без учета того, что данный синдром у детей является результатом вовлечения в процесс иммунной системы. Именно с этих позиций и следует оценивать СУВЖ у детей в возрастном аспекте и решать проблему адекватной иммунокоррекции.

По данным литературы, при анализе показателей клеточного звена иммунной системы у детей с СУВЖ выявлено значимое снижение относительного и абсолютного количества Т лимфоцитов и субпопуляций Т лимфоцитов, а также

L.A. Nikulin, M.G. Kulagina, D.A. Kayumova,
Ye.V. Borovikova

Chair of Pediatrics with a course in neonatology,
Advanced Training and Professional Retraining Faculty,
Kuban' State Medical University

**Immunomodulating therapy
by recombinant alpha-2b
interferon among children
with timomegalia**

THE STUDY OF THE ENLARGED THYMUS GLAND SYNDROME IS EXTREMELY IMPORTANT FOR UNDERSTANDING OF THE IMMUNE SYSTEM FORMATION AND FUNCTIONING MECHANISMS. THE PURPOSE OF THIS STUDY IS TO CONDUCT CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ANALYSIS OF THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE SYNDROME OF THE ENLARGED THYMUS GLAND II AND III DEGREES, WHO RECEIVED RECOMBINANT ALPHA-2b INTERFERON (IN SUPPOSITORIES). THE REVEALED CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM DURING TIMOMEGALIA ARE COMPLEX AND CONDUCIVE TO THE DEVELOPMENT OF THE INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES AMONG INFANTS, THUS, DETERMINING THE NECESSITY FOR THE ADEQUATE IMMUNE CORRECTION. THE APPLICATION OF THE RECOMBINANT ALPHA-2b INTERFERON AMONG SUCH CHILDREN ALLOWS ONE TO UNCOVER THE IMMUNOMODULATING EFFECTS, NORMALIZING THE IMBALANCES IN THE IMMUNE SYSTEM OF CHILDREN WITH TIMOMEGALIA.

KEY WORDS: TIMOMEGALIA, ALPHA-2b INTERFERON, IMMUNITY, IMMUNE CORRECTION, CHILDREN.

дисбаланс иммунорегуляторных клеток (CD4⁺ и CD8⁺ за счет более низкого содержания последних). Кроме того, у этой группы детей при нормальных показателях В лимфоцитов снижено образование IgG и повышено — IgE. В связи с этим многие авторы рекомендуют проводить иммунокоррекцию препаратами вилочковой железы. По нашему мнению, стимулирование Т-клеточного звена у детей первых месяцев жизни представляется неоправданным и, возможно, опасным, поскольку иммунная система находится в состоянии неустойчивого равновесия. С нашей точки зрения в таких случаях наиболее целесообразна иммуномодулирующая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2b. Интерфероны — семейство регуляторных цитокинов, способных оказывать антивирусный и антипролиферативный эффекты и обладающие иммуномодулирующим действием.

Многообразие изученных к настоящему времени регуляторных влияний интерферонов указывает на их контролирующе-регуляторную роль в сохранении иммунного гомеостаза. Исходя из этого для иммунокоррекции у детей с СУВЖ мы применяли отечественный противовирусный препарат — Виферон (интерферон альфа-2b).

Цель исследования — проведение клинико-иммунологического анализа у детей с СУВЖ II и III степеней, получавших рекомбинантный интерферон альфа-2b (в суппозиториях).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 37 детей, которые находились под наблюдением с первых суток жизни до 6-месячного возраста. Диагноз ставили на основании лабораторных и рентгенологических методов исследования. Рентгенологическое исследование проводили у новорожденных в раннем неонатальном периоде по поводу нарушения периода адаптации и транзиторных дыхательных расстройств. На основании рентгенологического и ультразвукового исследований СУВЖ диагностировали у 27 детей, которые составили основную группу. Тимомегалию диагностировали при выявлении на рентгенограммах органов грудной клетки в прямой проекции характерной тени в средостении и увеличении кардио-тимико-торакального индекса до 0,33 и более. К началу наблюдения у 16 детей было выявлено увеличение вилочковой железы II степени, у 11 детей — III степени. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей, которым при нарушении адаптации в раннем неонатальном периоде проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки и при этом увеличение вилочковой железы отсутствовало. 15 детям основной группы была проведена иммуномодулирующая терапия препаратом Виферон (ООО «Ферон», Россия) в дозе 150 000 МЕ по схеме (1 свеча 1 раз в сут в течение 10 дней, затем через 1 мес повторный курс лечения по той же схеме). 12 детей с тимомегалией рекомбинантный интерферон альфа-2b не получали. Включение детей в ту или иную клиническую группу производили методом случайной выборки. Ультразвуковое исследование вилочковой железы осуществляли на 3-м и 6-м мес жизни. Иммунологическое исследова-

ние проводили 3 раза: на 9-е сут жизни, перед началом терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b, в 3 и 6 мес жизни. Иммунологическое исследование включало мониторинг популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток периферической крови с помощью проточного цитофлуориметра Becton Dickinson (регистрировали абсолютное и относительное содержание лимфоидных клеток крови, а также соотношение CD4⁺/CD8⁺), определение концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) нефелометрическим методом на спектрофотометре Specord M40 UV VIS (Carl Zeiss Jena) с использованием моноспецифических антител; определение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови; спонтанный и стимулированный NBT-тест по модифицированному методу И.В. Нестеровой (1992). Все исследования проведены в период клинического благополучия не ранее, чем через 1 мес после перенесенных интеркуррентных заболеваний. Дети основной группы были полностью сопоставимы по основным показателям — анамнезу, полу, гестационному возрасту, антропометрическим данным, состоянию при рождении (табл. 1).

Клиническое обследование новорожденных включало сбор акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценку факторов риска осложнений в раннем неонатальном периоде по Cunningham. При ежедневном осмотре оценивали общее состояние в динамике по поведению ребенка, неврологическому статусу, состоянию всех органов и систем. Круглосуточно контролировали частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, артериальное давление, температуру тела. Дифференциальную диагностику респираторных расстройств с внутриутробной пневмонией проводили на основании критериев, предложенных А.Г. Антоновым и соавт. (1997). Повторно дети были осмотрены в 3 и 6 мес.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном IBM-совместимом компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel 7,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что матери детей с СУВЖ II и III степени имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез (острые респираторные заболевания и обострение хронической патологии во время беременности, угроза прерывания беременности и др.). У матерей детей основной группы заболеваемость составила 62,96% (хронические очаги инфекции, аллергические заболевания, эндокринная патология, нейроциркуляторная дистония), в контроле — 20%; частота отягощенного акушерского анамнеза (медицинские аборты) — 40 и 20%, неблагоприятного течения беременности — 81,5 и 30%, осложненного течения родов — 66,7 и 30% соответственно. Указанные нарушения стали факторами риска развития отсроченных инфекционных осложнений у детей с СУВЖ. Кроме того, экстрагенитальные и эндокринные заболевания беременных приводили к фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, что также могло отразиться на иммунологической реактивности ребенка.

Таблица. Основные характеристики исследуемых групп, M ± m

Группа	Количество детей	Гестационный возраст	Масса тела при рождении, г	Оценка по шкале Апгар (1 мин), баллы	Оценка по шкале Апгар (5 мин), баллы
I	15	39,3 ± 0,2	3423,6 ± 83,32	5,5 ± 0,2	6,9 ± 0,2
II	12	39,1 ± 0,3	3375,2 ± 75,61	5,4 ± 0,3	6,8 ± 0,3
Контрольная	10	38,7 ± 0,4	3481,54 ± 57,21	7,7 ± 0,3	8,6 ± 0,2

В основной группе неблагоприятное течение беременности и родов привело к развитию перинатальной постгипоксической энцефалопатии у 63% детей, в контрольной группе перинатальное поражение ЦНС отмечено только у 10% новорожденных.

У детей I группы (получавших рекомбинантный интерферон альфа-2b) на протяжении 6 мес жизни заболеваемость респираторными инфекциями не превышала такую у детей, рожденных здоровыми (контрольная группа). Во II группе (без применения рекомбинантного интерферона альфа-2b) заболеваемость ОРВИ и бронхитами была в 2,5 раз выше, причем у 53% детей ОРВИ имели рецидивирующее течение.

У 65% детей II группы были зарегистрированы аллергические заболевания в виде атопического дерматита. Аллергические заболевания в I группе выявлены у 33,3% детей, что все же было выше, чем в группе контроля (20%).

Размеры вилочковой железы нормализовались к 3-месячному возрасту у 70% детей I группы и только у 25% детей II группы. К 6 мес жизни этот показатель составил в I и II группах 93 и 58% соответственно. Ввиду клинической однородности групп и одинаковой тактики ведения детей в отделении новорожденных выявленная разница в клинико-иммунологических показателях может быть обусловлена только введением рекомбинантного интерферона альфа-2b. При проведении иммунологического обследования установлено, что у детей I и II групп содержание лейкоцитов было выше, чем у здоровых новорожденных с нормально протекавшим периодом адаптации ($p < 0,05$). У детей с СУВЖ (рис. 1) выявлено повышение содержания $CD3^+$ лимфоцитов в 1,25 раза, $CD4^+$ лимфоцитов — в 1,2 раза, иммунорегуляторного индекса — в 1,8 раз. Значимых различий по количеству $CD8^+$, $CD16^+$ и $CD19^+$ лимфоцитов не выявлено.

В динамике (в возрасте 3 мес) в I группе относительное количество $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов, соотношение $CD4^+/CD8^+$ не отличались от таковых у здоровых детей. В группе сравнения все перечисленные показатели были значимо выше по сравнению с показателями I группы и группы контроля. По нашему мнению, такое состояние иммунной системы не может продолжаться долго; как правило, длительная функциональная нагрузка приводит к срыву адаптационных механизмов.

В 6 мес у детей I группы отмечена нормализация всех показателей иммунной системы; у детей II группы мы наблюдали снижение иммунорегуляторного индекса за счет повышения количества $CD8^+$ лимфоцитов.

При исследовании показателей фагоцитоза у детей с тимомегалией выявлены снижение поглотительной способности клеток и депрессия спонтанного и стимулированного NBT-теста, сочетавшиеся со снижением коэффициента мобилизации. Дефекты поглотительной способности и завершенности фагоцитоза во II группе наблюдали на протяжении первого полугодия жизни; применение рекомбинантного интерферона альфа-2b приводило к восстановлению поглотительной и переваривающей способности фагоцитов.

При изучении гуморального звена иммунитета выявлено повышение концентрации IgA, IgM и IgG ($p < 0,01$) у детей I и II групп (рис. 2), что, вероятно, связано с неблагоприятно протекающими ante- и перинатальными периодами. Данная тенденция сохранялась на протяжении 6 мес только у детей II группы.

Таким образом, выявленные изменения в иммунной системе при тимомегалии носят комплексный характер и создают благоприятные условия для развития инфекционно-воспалительных заболеваний у детей раннего возраста, что обуславливает необходимость адекватной иммуно-

Рис. 1. Субпопуляционный состав Т лимфоцитов у детей на 9-е сут жизни, %

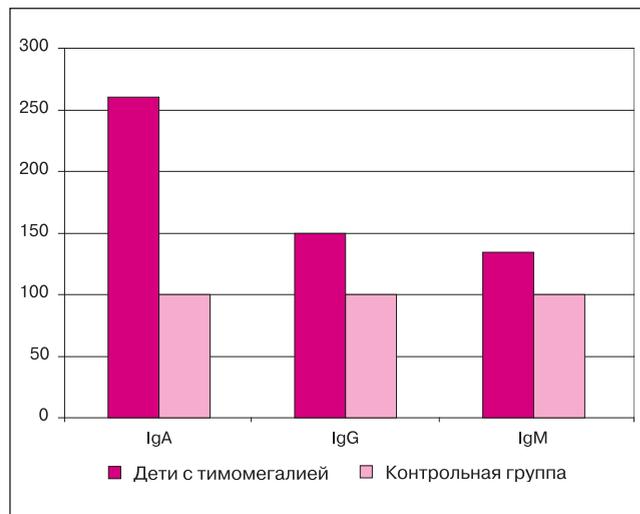
1 — $CD3^+$; 2 — $CD4^+$; 3 — $CD8^+$; 4 — $CD4^+/CD8^+$; 5 — $CD16^+$; 6 — $CD19^+$



Примечание:

СУВЖ — синдром увеличенной вилочковой железы.

Рис. 2. Показатели гуморального звена иммунной системы



коррекции. При применении рекомбинантного интерферона альфа-2b выявлен его отчетливый иммуномодулирующий эффект, нормализующий дисбаланс в иммунной системе детей с тимомегалией.

По данным литературы, детям с тимомегалией рекомендовано проведение лечебно-профилактических курсов экстрактом тимуса. Тем не менее, поскольку у наблюдаемых нами детей отсутствовало снижение абсолютного и относительного количества субпопуляций Т лимфоцитов и регистрировались выраженные изменения в гуморальном звене и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов, мы остановили свой выбор на препарате Виферон, разрешенном к применению у детей с периода новорожденности.

Дисбаланс в иммунной системе у детей с тимомегалией, усугубляющийся нарушением защитных факторов, определяет склонность этих детей к инфекционно-воспалительным заболеваниям, течение которых сопровождается более медленным процессом саногенеза, что следует учитывать при диспансерном наблюдении этих детей.

Целенаправленное исследование иммунного статуса у детей с тимомегалией, страдающих повторными острыми инфекциями органов дыхания, дает возможность выяв-

лять ранние отклонения в системе адаптации организма, что позволит своевременно проводить им патогенетически обоснованную иммунокоррекцию. Применение рекомбинантного интерферона альфа-2b приводило к нормализации основных изучаемых показателей иммунной системы и уменьшению заболеваемости в катамнезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- ◆ Дети с СУВЖ составляют группу риска как по возникновению различных заболеваний, так и по возможности развития дисбаланса иммунной системы, что определяет необходимость дифференцированного диспансерного наблюдения и оздоровления.
- ◆ Раннему обследованию для выявления СУВЖ подлежат дети, имеющие в анамнезе отягощенные антенна-

льные факторы и перинатальное поражение ЦНС; рожденные от матерей, у которых в детстве была выявлена увеличенная вилочковая железа; имеющие затрудненное дыхание при отсутствии катаральных явлений; с высоким инфекционным индексом.

- ◆ При обследовании детей с подозрением на СУВЖ рекомендовано УЗИ вилочковой железы с определением ее массы в граммах.
- ◆ В комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий следует включать рекомбинантный интерферон альфа-2b (суппозитории) в дозе 150 000 МЕ по 1 свече 1 раз в сут в течение 10 дней, повторный курс — через 3 мес; часто болеющим детям необходимы повторные курсы рекомбинантного интерферона альфа-2b каждые 3 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаева Ж.Н., Споров О.А. Размеры вилочковой железы у детей грудного возраста // Вопросы охраны материнства и детства. — 1987. — Т. 32, № 8. — С. 39–42.
2. Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Орион В.Я. и др. Клинико-иммунологические характеристики детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 59–60.
3. Кузьменко Л.Г., Семинихина К.Н., Неижко Л.Ю. и др. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 22–26.

4. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. — М., 2006. — 86 с.
5. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. — М., 2004. — 160 с.
6. Сиротина О.Б. Клинико-ультразвуковая характеристика тимуса в норме и при тимомегалии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2000.
7. Халматова Б.Т. Некоторые показатели иммунного статуса и уровень кортизола у детей с тимомегалией // Педиатрия. — 2005. — № 6. — С. 119–123.

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп.А
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН
Тел./факс: 193-3060, 193-4332, 193-5558 (коды г.Москвы: 495, 499)
E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.ru www.interferon.ru

 **ферон**



В.Ф. Лапшин

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев

Современные принципы витаминопрофилактики и витаминотерапии в детском возрасте

ПОКАЗАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ СЕРИИ «ПИКОВИТ» (КРКА, СЛОВЕНИЯ) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПО- И АВИТАМИНОЗОВ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. ПОЛИВИТАМИННЫЕ И ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ «ПИКОВИТ» СПЕЦИАЛЬНО СОЗДАНЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, СОДЕРЖАТ САМЫЕ НЕОБХОДИМЫЕ ВИТАМИНЫ И МИНЕРАЛЫ В БЕЗОПАСНЫХ ДОЗАХ СОГЛАСНО RDA-СИСТЕМЕ И ПРОИЗВОДЯТСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ. ДОКАЗАННАЯ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И УДОБСТВО НАЗНАЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ, ХОРОШИЕ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ СЕРИИ «ПИКОВИТ» ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ИХ ДЛЯ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИТАМИНОПРОФИЛАКТИКА, ВИТАМИНОТЕРАПИЯ, ПОЛИВИТАМИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ, ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СЕРИИ «ПИКОВИТ».

30

Контактная информация:

Лапшин Владимир Федорович,
заведующий отделением проблем
аллергии и иммунореабилитации
Института педиатрии, акушерства
и гинекологии Академии медицинских
наук Украины, доктор медицинских наук,
профессор, лауреат Государственной
премии Украины в области науки
и техники

Адрес: 04050, Киев,
ул. Мануильского, д. 8,
тел. (044) 483-90-85

Статья поступила 12.03.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Нарушение витаминного баланса в организме является одной из основных причин ухудшения состояния здоровья детей. Особенно это касается детей дошкольного и старшего возраста, так как дефицит витаминов характерен для растущего организма (Ладодо К.С., 2002). По данным литературы, дефицит аскорбиновой кислоты среди детского населения составляет 70–100%, а у 60–80% детей выявляется недостаток таких важных витаминов, как тиамин, рибофлавин, пиридоксин, ниацин и фолиевая кислота [2, 4, 6, 7]. Детский возраст — период напряженных процессов обмена веществ, развития и становления физиологических функций. В то же время это и этап, который может быть причиной нарушения витаминного баланса в организме. Основные витаминдефицитные состояния — это алиментарная недостаточность, нарушение усвоения витаминов вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта, наследственное нарушение нормальной кишечной микрофлоры, а также повышенная потребность в витаминах. Все это приводит к возникновению витаминной недостаточности разной степени. Наиболее распространенной формой витаминной недостаточности является субнормальная обеспеченность витаминами, которая имеет место среди практически здоровых детей разного возраста. Ее основные причины — нерациональное вскармливание детей первого года жизни, широкое использование в питании детей рафинированных продуктов, лишенных витаминов в процессе их производства; потери витаминов при продолжительном и нерациональном хранении продуктов; гиподинамия, объединенная со значительным уменьшением потребности детей в энергии и соответствующим

V.F. Lapshin

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology AMS
of Ukraine, Kiev

**Modern principles
of vitamin-based
prevention and vitamin
therapy administration
in children age**

OUTCOMES OF THE STUDIES OF PICOVIT (KRKA, SLOVENIA) VITAMIN AND MINERAL PREPARATION SERIES' EFFICIENCY IN THE PREVENTION OF HYPO- AND AVITAMINOSES IN APPARENTLY HEALTHY CHILDREN AND IN CHILDREN ADMINISTERED THERAPY AND REHABILITATION MEASURES FOR REASONS OF CHRONIC SOMATIC PATHOLOGY ARE DESCRIBED. PICOVIT POLYVITAMIN AND VITAMIN & MINERAL COMPLEXES HAVE BEEN SPECIFICALLY DESIGNED FOR CHILDREN OF VARIOUS AGES AND CONTAIN ALL NECESSARY VITAMINS AND MINERALS IN SAFE RDA-APPROVED QUANTITIES; THEY ARE MANUFACTURED UNDER A SPECIAL MICROCAPSULATION TECHNOLOGY. IT HAS BEEN PROVED THAT PICOVIT SERIES MEDICATIONS ARE HIGHLY EFFICIENT, SAFE, CONVENIENT FOR ADMINISTRATION AND USE, AND HAVE HIGH ORGANOLEPTIC CHARACTERISTICS WHICH ALLOWS RECOMMENDING THEM FOR AN AMPLE USE IN PAEDIATRICS.

KEY WORDS: VITAMIN PREVENTION, VITAMIN THERAPY, POLYVITAMIN COMPLEXES, PICOVIT SERIES VITAMIN & MINERAL PREPARATIONS.

снижением объема пищи и, одновременно, количества витаминов, что поступают с ней.

Хотя субнормальная обеспеченность витаминами не сопровождается выраженными клиническими нарушениями, она значительно снижает сопротивляемость детей инфекционным и токсичным факторам, а также физическую и умственную работоспособность. Кроме того, она замедляет сроки выздоровления при различной патологии, способствует обострению хронических заболеваний. Вместе с тем, субнормальная обеспеченность витаминами может сопровождаться и появлением отдельных клинических симптомов, например раздражительности, головной боли при недостаточности тиамина, аскорбиновой кислоты, пиридоксина и т.п., кровоточивости десен при недостаточности витамина С, сухости кожи при недостаточности витаминов А и В₂ и др.

В последние годы накоплена достаточная информация об использовании витаминно-минеральных комплексов с лечебной и профилактической целью. Многочисленные клинично-экспериментальные наблюдения выявили тесную физиологическую взаимосвязь между различными витаминами: действие каждого из них осуществляется в комплексе с другими витаминами и микроэлементами, что и стало основанием для создания многокомпонентных поливитаминных препаратов.

При создании сбалансированных поливитаминных комплексов учитывается не только возможность синергизма и антагонизма компонентов, но и физиологические связи витаминов между собой, что позволяет проводить коррекцию при недостаточном поступлении их с пищей.

В отличие от витаминных комплексов для взрослых, поливитаминные препараты для детей должны соответствовать потребностям растущего организма в том или ином периоде жизни, выпускаться в удобной для приема форме, не нарушать усвоение других компонентов рациона питания, легко и точно дозироваться. Важным является применение поливитаминных препаратов не только с целью профилактики, но и для коррекции имеющихся витаминдефицитных состояний, а также в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при различной инфекционной и хронической соматической патологии. Примером создания таких комплексов служит серия поливитаминных и витаминно-минеральных препаратов компании КРКА (Словения) «Пиковит». Они выпускаются в различных лекарственных формах: сироп, таблетки покрытые оболочкой, жевательные таблетки. Поливитаминные и витаминно-минеральные комплексы «Пиковит» созданы специально для детей различных возрастных групп, содержат самые необходимые витамины и минералы в безопасных дозах согласно RDA-системе и производятся по специальной технологии микрокапсулирования. Для препаратов серии «Пиковит» разработана профилактическая и лечебная дозировка, что позволяет назначать их как в комплексном лечении многих заболеваний, так и для профилактики гиповитаминозов у практически здоровых детей.

В составе всех препаратов серии «Пиковит» витамин D представлен в виде холекальциферола (витамин D₃).

Целесообразность включения витамина D₃ в суточный рацион детей различных возрастных групп подтверждена исследованиями, проводимыми в нашем институте на протяжении многих лет под руководством академика НАН, АМН Украины Е.М. Лукьяновой.

Установлено, что у детей, больных рахитом, снижено содержание 25-оксикальциферола — основной транспортной формы этого витамина в крови. При этом у детей

имеют место гипокальциемия, гипофосфотемия, повышение активности фермента щелочной фосфатазы (Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Л.И. Омельченко и др., 1997, 1999).

Согласно проведенным исследованиям, D-витаминная недостаточность наблюдается и у детей более старшего возраста, хотя и не проявляется клинически столь ярко. В частности, в периоды так называемых первого (6–7 лет) и второго (12–14 лет) вытяжения, когда у детей отмечается скачкообразное увеличение роста, у них нередко возникают боли в длинных трубчатых костях (оссалгии), симптомы вегетососудистой дистонии, а в отдельных случаях — снижение минерализации костей как проявления дефицита витамина D. Кроме того, у них отмечаются и другие метаболические нарушения, прежде всего нарушения липидного обмена.

Эффективность применения витаминно-минеральных препаратов серии «Пиковит» подтверждена нами в собственных исследованиях. Целью первого исследования было изучение эффективности «Пиковита плюс» в профилактике гипо- и авитаминозов у здоровых детей. Во втором исследовании изучалась целесообразность включения «Пиковита форте» в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с хронической соматической патологией.

С целью изучения витаминной обеспеченности детей дошкольного возраста, особенно в период их подготовки к школе, и влияния витаминно-минерального комплекса на состояние их здоровья, нами изучен характер питания детей, которые посещают детские дошкольные учреждения.

31

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ меню-раскладок в дошкольных учреждениях показал, что по основным параметрам (белки, жиры, углеводы, ккал) рацион отвечает гигиеническим нормативам, но, несмотря на это, питание детей нельзя считать рациональным и сбалансированным, т.е. физиологически полноценным. Согласно проведенным расчетам, дети недополучают белки и жиры растительного происхождения. Отмечается дефицит многих микро- и макроэлементов (Ca, Mg, P, Zn, Fe, I и др.) и витаминов (витамины E, A, B₁, B₂, B₆, B₁₂). Речь идет о «качественном» голоде — хроническом дефиците основных питательных веществ в пище.

Таким образом, большинство детей дошкольного возраста нуждаются в коррекции пищевого рациона, который обосновывает необходимость включения в рацион витаминно-минеральных комплексов.

Нами было обследовано 50 детей в возрасте 5–6 лет I и II групп здоровья, посещающих детские дошкольные учреждения.

Общеклиническое обследование включало комплексную оценку физического развития (в динамике), функционального состояния внутренних органов и определение общей физической работоспособности. Определение физической работоспособности проводили по специальной методике, разработанной в ИПАГ АМН Украины (без проведения велоэргометрии). Обеспечение организма витамином С, а также витаминами группы В (B₁, B₂, B₆) исследовалось на основании их экскреции с суточной мочой. Витамин С в моче определяли методом титрования краской Тильманса. Уровень витаминов группы В определялся флуориметрическими методами. Суточную мочу собирали в домашних условиях по общепринятой методике. Для консервации мочи использовали уксусную кислоту.

С целью коррекции выявленного дефицита витаминов детям назначался витаминно-минеральный комплекс «Пиковит плюс» (жевательные таблетки, без сахара). «Пиковит плюс» — это комплекс 12 витаминов и 4 самых важных минералов, которые доказано необходимы каждому европейскому ребенку. В состав препарата входят витамины: А — 400 мкг, D₃ — 5 мкг, В₁ — 7 мг, В₂ — 5 мг, В₆ — 1 мг, В₁₂ — 5 мкг, С — 30 мг, Е — 5 мг, ниацин — 6 мг, кислота пантотеновая — 1,35 мг, биотин — 25 мкг, фолиевая кислота — 70 мкг и минералы: цинк — 5 мг, железо — 5 мг, кальций — 100 мг, йод — 40 мкг.

Исследование было открытым, индивидуально контролируемым. Основными критериями эффективности назначения витаминно-минерального комплекса были: показатели пищевой переносимости, изменение аппетита; наличие аллергических реакций, динамика показателей содержания витамина С и витаминов В₁, В₂, В₆ в суточной моче детей, а также динамика показателей общей физической трудоспособности.

Для определения эффективности влияния «Пиковит плюс» на состояние здоровья детей все они методом рандомизации были распределены на 2 группы. I группу (основную) составили 30 детей, которые на фоне оздоровительно-реабилитационных мероприятий получали «Пиковит плюс» по одной жевательной таблетке утром после завтрака на протяжении 45 дней. С II группой (сравнения), которая составила 20 детей, в детском дошкольном учреждении проводили только оздоровительно-реабилитационные мероприятия (лечебная физкультура, закаливание). Обе группы были сопоставимы по поло-возрастному составу и группам здоровья.

Для изучения эффективности применения витаминно-минерального комплекса «Пиковит форте» в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с хронической соматической патологией нами было взято под наблюдение 45 детей с хроническим гастроудоденитом (ХГД) и 50 детей с рецидивирующим бронхитом (РБ) в возрасте 7–14 лет.

«Пиковит форте» содержит усиленные дозы 11 самых важных для организма ребенка витаминов: А — 5000 МЕ, D₃ — 400 МЕ, С — 60 мг, никотинамид — 20 мг, В₁ — 1,5 мг, В₂ — 1,7 мг, В₆ — 2 мг, В₁₂ — 6 мкг, фолиевая кислота — 0,4 мг, В₅ — 10 мг, Е — 15 мг. Их назначение особенно актуально в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий детей с хронической патологией.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что все дети употребляли витаминно-минеральный комплекс «Пиковит

плюс» с удовольствием, характеризовали его как приятный на вкус. Аллергических реакций не установлено.

В процессе исследования у большинства детей, имевших плохой аппетит, отмечено улучшение аппетита (у 11 из 14 детей основной группы).

При изучении суточной экскреции установлено снижение среднего показателя аскорбиновой кислоты (у наблюдаемых детей $79,25 \pm 11,1$ мкмоль/сут; в норме — $153,9 \pm 16,0$ мкмоль/сут; $p < 0,05$), а также витаминов группы В — витамин В₁ (у наблюдаемых детей $615,1 \pm 72,3$ нмоль/сут, в норме — $992,2 \pm 134,9$ нмоль/сут; $p < 0,05$), витамин В₂ (у наблюдаемых детей $2314,5 \pm 199,8$ нмоль/сут, в норме — $3501,5 \pm 357,6$ нмоль/сут; $p < 0,05$), витамин В₆ (у наблюдаемых детей $11,5 \pm 0,8$ мкмоль/сут, в норме — $18,6 \pm 1,4$ мкмоль/сут; $p < 0,05$). Полученные данные подтвердили состояние полигиповитаминоза у наблюдаемых детей.

По данным проведенных исследований, в I группе детей отмечалась положительная динамика содержания витаминов С и группы В в суточной моче, что свидетельствует о положительном влиянии комплекса «Пиковит плюс» на коррекцию витаминного баланса организма.

Как видно из табл. 1, у детей I группы содержание витамина С в суточной моче достигли нормального физиологического уровня ($p < 0,05$). Показатель витамина В₆ в суточной экскреции мочи достиг нормальной физиологической нормы, а витаминов В₁ и В₂ приблизился к нормальным величинам.

Одним из главных показателей, отображающих состояние здоровья детей и уровень их компенсаторно-приспособительных механизмов, является уровень общей физической работоспособности. Согласно оригинальной методике, разработанной в нашем институте, с помощью бальной системы оценивались показатели АД и пульса под воздействием физических нагрузок. К началу исследования высокая физическая работоспособность отмечалась у 4-х детей I группы и у 2-х II группы, средняя — у 17 и 12 детей, низкая — у 9-ти и 6-и детей соответственно. На фоне приема витаминно-минерального комплекса «Пиковит плюс» у детей основной группы отмечалось повышение уровня физической работоспособности. Так, в конце наблюдений, низкая физическая работоспособность на фоне препарата «Пиковит плюс» не отмечалась ни у одного ребенка, но она сохранялась у 3-х детей II группы.

В результате применения витаминно-минерального комплекса «Пиковит форте» в комплексе лечебно-реа-

Таблица 1. Динамика экскреции водорастворимых витаминов с суточной мочой у детей в группах наблюдения

Группы	С, мкмоль/сут		В ₁ , нмоль/сут		В ₂ , нмоль/сут		В ₆ , нмоль/сут	
	1	2	1	2	1	2	1	2
I	79,8±14,2*	150,3±6,3	627,0±80,3*	942,2±79,2	2335,0±201,0*	3499,0±297,0	12,1±0,9*	18,7±0,7
	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	
II	78,7±13,9*	101,3±12,3*	603,0±70,9*	792,0±81,2*	2294,0±205,0*	2988,0±288,0*	11,9±1,1*	16,2±0,6*
	p < 0,05		p < 0,05		p > 0,05, НД		p > 0,05, НД	
Норма	153,9±16,0		992,2±134,9		3501,5±357,6		18,6±1,4	

Примечание:

p — достоверность отличия до и после лечения;

* — достоверность различий с показателями в норме;

1 — до лечения, 2 — после лечения.

билитационных мероприятий у детей с хронической соматической патологией были получены следующие результаты.

Клиническая картина ХГД и РБ в период обострения заболевания характеризовалась комплексом клинической симптоматики и не отличалась от описанной в литературе. При определении содержания витаминов в суточной моче установлено, что содержание витамина С снижено у 93,3% у детей с ХГД и у 86,0% детей с РБ. Содержание витаминов группы В было снижено у 84,4% детей с ХГД и у 90,0% детей с РБ (табл. 2).

Таким образом, было доказано, что в условиях хронической патологии (ХГД и РБ) имеется значительный дефи-

цит витаминов группы В и С, что в свою очередь осложняет течение основного заболевания. Это диктует необходимость проведения коррекции витаминного обеспечения поливитаминными препаратами в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий.

Известно, что восполнение дефицита витаминов только за счет коррекции пищевого рациона (фруктов, овощей и др.) невозможно. По данным литературы, даже при условии соблюдения сбалансированности и разнообразия пищевого рациона у детей различных возрастных групп может отмечаться недостаточность по абсолютно-му большинству витаминов, достигающая 20–30%. Поэтому нами наряду с диетотерапией (на фоне диеты

Таблица 2. Содержание витаминов у детей с хроническим гастроудоденитом и рецидивирующим бронхитом в период обострения заболевания

Группы	С		В ₁ , моль/сут		В ₂ , моль/сут	
	1	2	1	2	1	2
ХГД	72,3±13,2**	149,2±6,7*	622,1±79,2**	944,3±61,8*	2245,0±197,1**	3359,1±287,2
РБ	77,6±12,3**	144,2±5,3*	629,3±80,1**	856,3±79,1*	2185,0±199,3**	3485,1±260,3*
Норма	153,9±16,0		892,2±134,9		3501,5±357,6	

Примечание:

* — достоверность различий в процессе лечения;

** — достоверность различий с нормальными показателями;

1 — до лечения; 2 — после лечения.

33

Пиковит даст вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в учебе, спорте, творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение!

Представительство в РФ, 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. E-mail: info@krka.ru
Товар сертифицирован. На правах рекламы. Перед употреблением прочитайте инструкцию.
Рег. уд. МЗ РФ ПНН[№] N013559/01-2001, ПНН[№] N013559/02-2001, ПНН[№] 013771/01-2002, ПНН[№] 013746/01-2002

Пиковит сироп — для детей старше 1 года
Пастилки Пиковит и **Пиковит D** без сахара — для детей старше 4 лет
Жевательные таблетки Пиковит Плюс — для детей старше 5 лет
Пастилки Пиковит Форте — для детей старше 7 лет

www.krka.ru

KRKA

№ 5 и № 10) использовались в качестве коррекции витаминного дефицита поливитаминный комплекс «Пиковит форте».

При обострении ХГД и РБ в условиях стационара «Пиковит форте» назначался по 1 таблетке 1 раз в день в течение 30 дней.

Как следует из табл. 2, за время пребывания в стационаре у больных с хронической соматической патологией отмечалась нормализация содержания витаминов С и группы В. Для изучения эффективности применения витаминотерапии в комплексе восстановительного лечения все обследованные дети были взяты под мониторинговое наблюдение в течение года и распределены на 2 группы: I группа (основная) — 25 детей с ХГД и 30 детей с РБ в комплексе противорецидивного лечения получали «Пиковит форте» по 1 таблетке 1 раз в день в течение 30 дней 1 раз в квартал. II группа (контрольная) — 20 детей с ХГД и 20 детей с ХБ, которые в комплексе противорецидивного лечения не получали витаминных препаратов.

На основании мониторинговых наблюдений с вычислением интегрального показателя патологии (ИПП) и коэффициента эффективности реабилитации (КЭР) установлено, что реабилитационный комплекс с включением «Пиковит форте» является более эффективным — в 1,4 раза у детей с ХГД и в 1,3 раза у детей с РБ (рис. 1, 2). Следовательно, назначение поливитаминных препаратов в комплексе реабилитационных мероприятий у детей с хроническими соматическими заболеваниями органов пищеварения и дыхания позволило не только нормализовать уровень содержания витамина С и группы В в организме, но и повысить эффективность комплекса восстановительного лечения. Об этом свидетельствует положительная клиническая динамика основных проявлений заболевания, подтвержденная результатами вычисления интегрального показателя патологии и коэффициента эффективности реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинических исследований позволяют рекомендовать применение витаминно-минерального комплекса «Пиковит плюс» у детей дошкольного и школьного возраста в периоды интенсивного роста и развития, при повышенной физической и умственной нагрузке, а также в зимне-весенний период с целью коррекции дефицита витамином и микроэлементов.
2. Витаминно-минеральный комплекс «Пиковит форте» является эффективным поливитаминным препаратом, который может использоваться как для профи-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Омельченко Л. Н., Апуховская Л. Н. Витамин D и его роль в обеспечении здоровья детей и беременных женщин. — К., 2005. — 229 с.
2. Майданник В. Г., Хмельевский Ю. В., Корнейчук В. В. и др. Застосування нейровітану у дітей з вегетативними дисфункціями та гастроентерологічною патологією // ПАГ. — 2003. — №6. — С.46–51.
3. Квашнина Л. В., Родионов В. П., Маковкина Ю. А. Физическое развитие детей младшего школьного возраста и факторы влияния на него // Здоровье женщины. — 2003. — №1. — С. 78–81.

Рис. 1. Интегральная оценка основных клинических проявлений заболевания у детей с рецидивирующим бронхитом в зависимости от варианта терапии

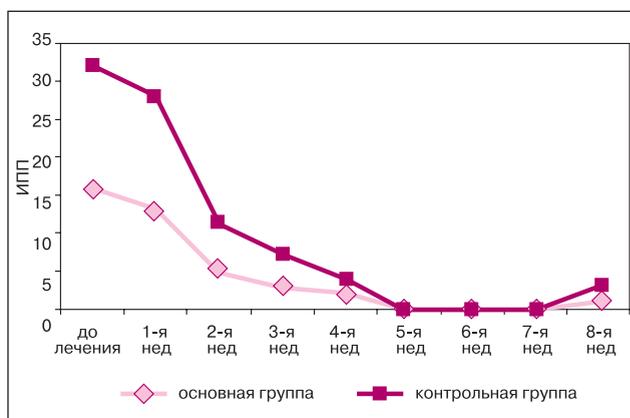
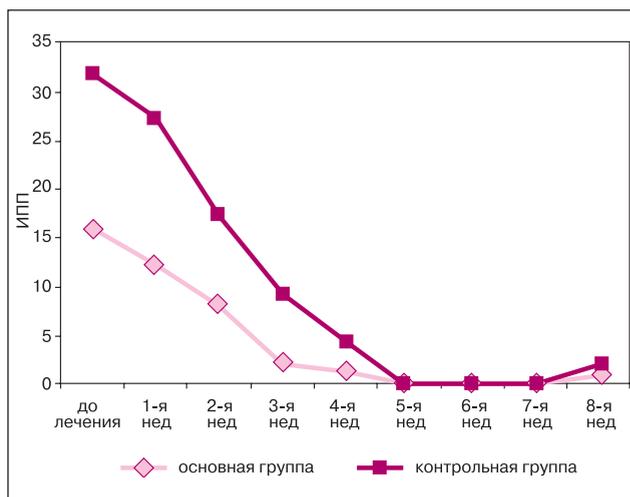


Рис. 2. Интегральная оценка основных клинических проявлений заболевания у детей с хроническим гастродуоденитом в зависимости от варианта терапии



лактики витаминно-дефицитных состояний, так и в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с хроническими соматическими заболеваниями в периоде обострения и реабилитации.

3. Правильно проводимая витаминотерапия и витаминотерапия в педиатрической практике может стать реальным резервом укрепления здоровья детей, снижения заболеваемости и повышения качества жизни.

4. Лапшин В. Ф. Актуальні питання вітамінопрофілактики та вітамінотерапії дітей // — Doctor. — 2004. — №1. — С. 26–27.
5. Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. К. С. Ладодо. — М.: Медицина, 2000. — 384 с.
6. Студеникин В. Н. Гиповитаминозы и поливитамины // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — Т.1, №1. — С.48–51.
7. Zigelman D. Vitamins. In: «The Pocket Pediatrician». — Main Street Books /Doubleday. — New York-Auckland. — 1996. — P. 369–370.

А.С. Колбин^{1,2}, Н.П. Шабалов², В.А. Любименко³

¹ Лаборатория клинической фармакологии медицинского лечебно-профилактического учебно-научного центра Санкт-Петербургского государственного университета

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

³ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Частота использования нелицензированных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования

В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ВО ВСЕМ МИРЕ ВНИМАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ ОБРАЩЕНО НА ПРОБЛЕМУ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ИЗВЕСТНО, ЧТО 90% ЛЕКАРСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В НЕОНАТОЛОГИИ, ПРИМЕНЯЮТСЯ КАК НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫЕ, ИЛИ С НАРУШЕНИЕМ ИНСТРУКЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. АВТОРЫ НА ПРИМЕРЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ИЗ 449 НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫЯВИЛИ ЧАСТОТУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ В НЕОНАТОЛОГИИ. АНАЛИЗ ОХВАТИЛ 9-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД РАБОТЫ САМОГО КРУПНОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕВЕРО-ЗАПАДА. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО НАИБОЛЕЕ ЧАСТО НАЗНАЧАЕМЫМИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫМИ СРЕДСТВАМИ БЫЛИ АМИНОГЛИКОЗИДЫ И ЦЕФАЛОСПОРИНЫ. В 21% СЛУЧАЕВ ПРИМЕНЯЕМЫЕ ЛЕКАРСТВА ОТНОСИЛИСЬ К НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫМ В НЕОНАТОЛОГИИ, В 8% СЛУЧАЕВ ИХ ИСПОЛЬЗОВАЛИ С НАРУШЕНИЕМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ОТМЕЧЕНА ОБЩАЯ ТЕНДЕНЦИЯ К ЗНАЧИМОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ЧАСТОТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕРАЗРЕШЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА АНАЛИЗИРУЕМЫЙ ПЕРИОД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЕ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ, НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВА.

35



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук,
доцент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и последипломной подготовки
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8901-320-26-97
Статья поступила 05.04.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

В последнее время в зарубежной и отечественной медицинской литературе, посвященной вопросам использования лекарственных средств (ЛС) в педиатрии, появились исследования крайне важной проблемы — применению так называемых нелицензированных лекарств. Термин нелицензированные ЛС можно расшифровать как ЛС, не прошедшие никаких лицензионных процедур (правил, законов, государственных инстанций) на использование, в том числе на безопасность, фармакокинетические показатели и клиническую эффективность.

Особенно развита практика применения нелицензированных ЛС в группе педиатрических пациентов с различными проявлениями иммуносупрессии: у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (НОНМТ); у детей с первичным иммунодефицитом, с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями; со СПИДом; с обширной термической травмой. К наиболее часто применяемым ЛС у детей с иммуносупрессией относятся противомикробные препараты. Действительно, незрелость, дефект или угнетение факторов защиты от инфекций и высокая частота инвазивных процедур приводит к тому, что данные пациенты попадают в группу риска по развитию инфекционных осложнений [1]. По данным ряда многоцентровых исследований, частота генерализованных (бактериальных, грибковых и, реже, вирусных) инфекций у НОНМТ в структуре сепсиса достигает 20%, причем для них характерна крайне высокая атрибутивная летальность [2, 3].

A.S. Kolbin^{1,2}, N.P. Shabalov², V.A. Liubimenco³

¹ Laboratory of Clinical Pharmacology, Medical Therapeutic Study and Scientific Center, Saint Petersburg State University

² Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

³ 1st Children's City Hospital, Saint Petersburg, Russia

Usage rate of the unlicensed medications in neonatology: Data of the pharmaco-epidemiological research

IN RECENT YEARS CLINICAL PHARMACOLOGISTS WORKING IN THE FIELD OF PEDIATRICS ALL ACROSS THE WORLD SCRUTINIZE THE APPLICATION ISSUES OF UNLICENSED MEDICATIONS AMONG CHILDREN. BASED ON THE EXAMPLE OF A GROUP OF PATIENTS CONSISTING OF 449 PREMATURE INFANTS AND WITH THE AID OF THE PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH, THE AUTHORS SHOWED THE USAGE RATE OF UNLICENSED ANTI-INFECTIOUS MEDICATIONS IN NEONATOLOGY. THE ANALYSIS EMBRACED THE 9-YEAR LONG PERIOD OF WORK OF THE LARGEST NEONATAL CENTER IN NORTH-WEST. AS A RESULT THEY UNCOVERED THAT THE ANTI-INFECTIOUS MEDICATIONS WHICH WERE PRESCRIBED MOST OFTEN WERE AMINOGLYCOSIDE AND CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS. THE APPLIED MEDICATIONS WERE REFERRED TO THE UNLICENSED IN NEONATOLOGY IN 21% OF CASES, AND IN 8% OF CASES THEY WERE USED OFF-LABEL. FURTHERMORE, IT WAS NOTED THAT THERE WAS A GENERAL TREND TOWARDS THE CONSIDERABLE INCREASE OF APPLICATION OF THE BANNED MEDICATIONS FOR THE ANALYZED PERIOD.

KEY WORDS: VERY LOW BIRTH INFANTS, UNLICENSED DRUGS.

Авторы на примере группы НОНМТ провели фармако-эпидемиологическое (ФЭ) исследование, цель которого заключалась в выявлении частоты использования нелицензированных ЛС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе отделения реанимации новорожденных Детской городской больницы № 1 (ДГБ) Санкт-Петербурга. По дизайну ФЭ исследование было неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — аналитическим контролируемым; по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным [4]. Были выделены две группы пациентов: исследования (250 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с апреля 2004 по апрель 2007 г.) и контроля (249 НОНМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с 1999 по 2002 г.). Критерии включения в исследование: масса тела при рождении менее 1500 г вне зависимости от пола, срок гестации менее 32 нед.

Используемые противoinфекционные ЛС разделяли на следующие категории: «unlicensed» («нелицензированные в неонатологии»); «off-label» («разрешенные в неонатологии, но использованные с нарушением некоторых клинико-фармакологических параметров»); «on-label» («разрешенные в неонатологии») [5].

Источниками выделения ЛС в вышеперечисленные категории служили данные американской академии педиатрии и регистра лекарственных средств России [6–8]. Также использовали базы данных Physician's Desk Reference

(www.pdrel.thomsonhc.com/pdrel/librarian/action/command) и Food and Drug Administration (www.fda.gov).

Применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношение шансов (ОШ, odds ratio — OR) — отношение шансов событий в одной группе к другой, расчет производили с помощью метода четырех квадратов; доверительный интервал (ДИ) — диапазон колебания истинных значений, 95% ДИ означает, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежат в пределах рассчитанного интервала; медиана (Me) — центральное значение признака в выборке [9–11]. Для статистической обработки данных применяли пакет программы MS Excel. При расчете некоторых параметров использовали калькуляторы, представленные по адресу www.hutchon.net.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические параметры, постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений и данные по основным нозологическим формам в исследованных группах представлены в табл. 1 и 2. Как видно из табл. 1 и 2, статистически значимая разница в демографических параметрах и основных нозологических формах между группами исследования и контроля отсутствовала.

НОНМТ обычно поступали в отделение реанимации новорожденных в первые сутки жизни. Ме гестационного возраста составила от 28 до 29 нед, массы тела — от 1200 до 1330 г. Соотношение мальчиков и девочек значимо не различалось. По большинству постнатальных

Таблица 1. Демографические параметры и постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений у обследованных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Параметры/факторы	Группа контроля (n = 249)	Группа исследования (n = 250)	p
Демографические параметры			
Масса тела при рождении, г (Me)	600–1500 (1330)	740–1500 (1250)	0,80
Гестационный возраст, нед (Me)	24–32 (29)	26–32 (29)	0,99
Оценка по шкале Апгар			
1-я минута	4 ± 3	5 ± 2	0,69
5-я минута	6 ± 2	6 ± 1	0,99
Возраст при поступлении в отделение, сут (Me)	1–2 (1)	1–2 (1)	0,99
Мужской пол, n (%)	136 (54)	110 (44)	0,11
Паритет (Me)	1–10 (2)	1–7 (2)	0,99
Порядковый номер родов (Me)	1–4 (1)	1–6 (1)	0,99
Угроза прерывания беременности, %	32	27	0,36
Кесарево сечение и наркоз, %	29	29	0,86
Факторы риска			
Продолжительность пребывания в отделении, сут (Me)	10–99 (45)	13–18 (53)	0,087
Продолжительность катетеризации*, сут (Me)	14–146 (42)	18–76 (34)	0,081
Продолжительность парентерального питания, сут (Me)	7–41 (22)	6–52 (18)	0,40
Продолжительность эндотрахеальной интубации, сут (Me)	1–70 (8)	1–30 (5)	0,29
Использование глюкокортикоидов, %	55	54	0,87

Примечание:

* С использованием центрального венозного катетера.

Таблица 2. Сводные данные по основным нозологическим формам у обследованных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Нозологические формы	Основной клинический диагноз			Сопутствующий клинический диагноз		
	группы		p	группы		p
	контроля	исследования		контроля	исследования	
Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС, n (%)	84 (34)	88 (35)	0,85	29 (11)	23 (9)	0,51
Синдром дыхательных расстройств I типа, n (%)	77 (30)	90 (36)	0,28	62 (25)	60 (24)	0,86
Глубокая незрелость, n (%)	49 (20)	65 (26)	0,23	121 (49)	135 (54)	0,33
Тяжелая сочетанная гипоксия, n (%)	20 (8)	0	–	0	0	–
Внутрижелудочковое кровоизлияние II–IV степени, n (%)	12 (5)	7 (3)	0,34	37 (15)	30 (12)	0,54
Внутриутробная инфекция, n (%)	7 (3)	0	–	0	2 (1)	–
Всего, n (%)	249 (100)	250 (100)	–	249 (100)	250 (100)	–

факторов риска статистически значимые различия между группами также отсутствовали. Все НОНМТ получали парентеральное питание с одинаковой длительностью (через центральный венозный катетер). Не было статистически значимых различий в продолжительности эндотрахеальной интубации. Основные клинические диагнозы у обследованных НОНМТ включали тяжелое постгипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) (34–35%) и синдром дыхательных расстройств I типа (30–38%). Во всех группах обследованных НОНМТ основным сопутствующим диагнозом была глубокая незрелость (48–55%).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, все НОНМТ получали антибактериальные средства. Статистически значимые различия в частоте назначения ами-

ногликозидов и цефалоспоринов между группами отсутствовали, то же самое относится и к нитроимидазолам. В группе контроля, по сравнению с исследуемой группой, чаще назначали амоксициллины ($p < 0,05$), реже — гликопептиды ($p < 0,05$), карбапенемы ($p < 0,05$) и фторхинолоны ($p < 0,05$). В период 1999–2002 гг. НОНМТ чаще получали противовирусные ЛС ($p < 0,05$), реже — противогрибковые препараты ($p < 0,05$).

Из антибактериальных ЛС у НОНМТ чаще всего использовали аминогликозиды ($p < 0,05$). Как видно из представленных в табл. 4 данных, за период 2004–2007 гг. не произошло увеличения общей частоты использования аминогликозидов. Тем не менее, произошли изменения внутри группы. Так, с 2004 г. чаще стали использовали нетилмицин ($p < 0,05$), относящийся к категории

Таблица 3. Противовирусные лекарственные средства у обследованных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Лекарственные средства	Группа контроля (n = 249)	Группа исследования (n = 250)	p	ОШ (95% ДИ)
Антибактериальные средства, %	100	100	–	–
Аминогликозиды, %	93	96	0,71	0,55 (0,16–1,95)
Продолжительность применения, сут (Me)	2–42 (10)	3–30 (7)	–	–
Цефалоспорины, %	88	92	0,27	0,64 (0,25–1,63)
Продолжительность применения, сут (Me)	3–34 (10)	4–25 (8)	–	–
Пенициллины, %	85	75	0,015	1,89 (0,92–3,85)
Продолжительность применения, сут (Me)	2–15 (9)	3–14 (5)	–	–
Нитроимидазолы, %	31	36	0,63	0,79 (0,44–1,44)
Продолжительность применения, сут (Me)	3–29 (10)	3–32 (8)	–	–
Гликопептиды, %	25	55	< 0,001	0,27 (0,15–0,49)
Продолжительность применения, сут (Me)	4–21 (14)	10–23 (12)	–	–
Карбапенемы, %	10	52	< 0,001	0,10 (0,05–0,22)
Продолжительность применения, сут (Me)	5–34 (11)	6–23 (11)	–	–
Фторхинолоны, %	8	26	< 0,001	0,24 (0,11–0,58)
Продолжительность применения, сут (Me)	4–32 (11)	7–15 (10)	–	–
Противовирусные средства, %	25	5	< 0,001	6,33 (2,31–17,33)
Продолжительность применения, сут (Me)	15	18	–	–
Противогрибковые средства, %	25	100	< 0,001	–
Продолжительность применения, сут (Me)	16	30	–	–

Таблица 4. Применение аминогликозидов у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Название	Группа контроля (n = 231), %	Группа исследования (n = 240), %	p	ОШ (95% ДИ)
Гентамицин	22	27	0,33	0,76 (0,39–1,46)
Амикацин	6	6	1,0	1,0 (0,31–3,21)
Нетилмицин	0	26	< 0,001	–
Гентамицин/амикацин	49	6	< 0,001	15,05 (6,04–37,53)
Гентамицин/нетилмицин	11	6	0,064	1,94 (0,69–5,46)
Гентамицин/амикацин/нетилмицин	8	5	0,31	1,65 (1,52–5,24)
Амикацин/нетилмицин	4	24	< 0,001	0,13 (0,04–0,39)
Всего, %	100	100		

«unlicensed» у НОНМТ. В группе исследования реже проводили смену гентамицина на амикацин ($p < 0,05$), чаще — амикацина на нетилмицин ($p < 0,05$). Гентамицин и амикацин относятся к группе «on-label» ЛС. Ме длительности использования данных антибиотиков у НОНМТ составила 7–10 дней.

За аминогликозидами по частоте назначения следуют цефалоспорины — их получали 88 и 92% пациентов соответственно (табл. 3). Как видно из представленных в табл. 5 данных, также как и при применении аминогликозидов, в группе исследования не произошло увеличение общей частоты использования цефалоспоринов, но были изменения внутри группы. С 2004 г. перестали применять цефазолин, на фоне увеличения частоты использования цефтазидима ($p < 0,05$). В группе исследования чаще происходила смена цефотаксима на цефтазидим ($p < 0,05$). Все используемые у НОНМТ средства относят к категории «on-label». Ме длительности использования цефалоспоринов в группах исследования и контроля составляла 8 и 10 дней соответственно.

Далее по частоте применения следуют пенициллиновые антибиотики. Их чаще использовали до 2002 г. (табл. 3). В подавляющем числе случаев использовали ампициллин. Ме длительности лечения составила 5–9 дней. Согласно используемой нами классификации ампициллин относится к группе «on-label».

Гликопептиды чаще использовали в группе исследования, по сравнению с группой контроля (табл. 3). Препаратом выбора был ванкомицин, который относится к кате-

гории «on-label». Ме длительности его применения составила 12–14 дней.

За анализированные периоды не изменилась частота использования нитроимидазолов (табл. 3), при этом в 100% это был метронидазол, относящийся к группе «on-label».

К 2007 г. практически в 5 раз увеличилась частота использования карбапенемов ($p < 0,05$). В группе контроля у всех НОНМТ использовали имипенем + циластатин, а в группе исследования на имипенем приходилось только 78%. К 2004 г. почти каждый пятый НОНМТ получал меропенем. Данные изменения представляются весьма важными с учетом того, что имипенем относят к категории «on-label», а меропенем — «unlicensed» (до 3 мес жизни).

Частота назначения фторхинолонов к 2004 г. увеличилась в 3 раза (табл. 3). Как в группе контроля, так и в группе исследования в 100% случаев использовали ципрофлоксацин. Все фторхинолоны относятся к категории «unlicensed».

К 2004 г. стали реже использовать системные противовирусные средства — ацикловир и ганцикловир (категория «on-label»). Длительность их использования не изменилась: Ме — 15–18 дней.

В группе исследования отмечено увеличение частоты назначения системных противогрибковых средств ($p < 0,05$). Это связано с тем, что с 2004 г. в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 каждый НОНМТ получал профилактику инвазивного кандидоза флукона-

Таблица 5. Применение цефалоспоринов у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении

Название	Группа контроля (n=219), %	Группа исследования (n=230), %	p	ОШ (95% ДИ)
Цефтриаксон	41	32	0,063	1,48 (0,83–2,64)
Цефазолин	28	0	< 0,001	–
Цефтазидим	10	29	< 0,001	0,27 (0,12–0,59)
Цефотаксим	3	8	0,033	0,36 (0,09–1,38)
Цефотаксим/цефтазидим	12	21	0,023	0,51 (0,24–1,11)
Цефотаксим/цефтриаксон	6	10	0,23	0,57 (0,20–1,65)
Всего, %	100	100		

золом внутривенно. В группе контроля противогрибковые ЛС использовали только в качестве лечения. В 95% эпизодов это был флуконазол (категория «on-label»). Амфотерицин В был назначен только 5% пациентов, получавших системные антимикотики. Данный препарат относится к категории «off-label» (клинико-фармакологические исследования у детей с массой тела до 2000 г и возрастом младше 28 сут не проводили, следовательно, точные данные о дозах и кратности введения препарата отсутствуют). Длительность использования противогрибковых ЛС (Me) в группе исследования составила 30 дней, в группе контроля — 16 дней.

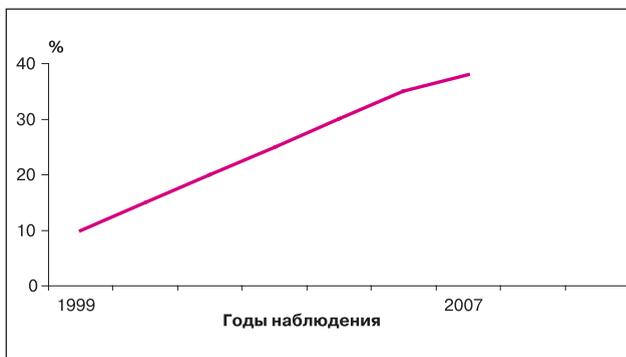
Введение лицензирования ЛС в перинатологии было обусловлено рядом трагедий, которые повлияли на развитие плода (талидомид) и на жизнь новорожденных (хлорамфеникол) [1, 5]. Лицензирование было введено для обеспечения безопасности и эффективности ЛС, применяемых в клинической практике. Тем не менее, по настоящее время, испытания ЛС проводят главным образом на взрослых добровольцах. Использование этих препаратов у новорожденных обычно основывается на модификации ЛС, предназначенных для взрослых, и на экстраполяции дозировок, применяемых при лечении взрослых. Этот подход не принимает во внимание важные различия в клинической фармакологии ЛС у взрослых и детей, тем более — новорожденных, особенно недоношенных [1, 3].

В начале 2000 г. были опубликованы данные ФЭ исследования по анализу информативности данных о ЛС, используемых в педиатрии [12]. Анализу были подвергнуты 53 исследования, содержащих информацию о 33 новых ЛС, зарегистрированных в США в период с июля 1998 по апрель 2002 г. Установлено, что только в 23% исследований была изучена безопасность ЛС у детей; в 43% — эффективность и безопасность; в 34% — фармакокинетика и/или фармакодинамика. Дозы для детей были указаны в аннотациях только для 13% ЛС. Авторы сделали вывод, что для 50–70% ЛС, используемых в США, отсутствует достаточная информация по применению у детей. Подобные исследования в России не проводили, однако, учитывая практически отсутствие современной фарминдустрии, эти данные можно экстраполировать на отечественную медицинскую практику.

Вопрос применения нелецензированных (иначе говоря, неразрешенных) ЛС в педиатрии впервые возник и вызвал озабоченность в конце 1960-х гг. в США. Не так давно внимание клинических фармакологов сфокусировалось на распространении практики применения данной группы ЛС в Европе и России [5, 13–20].

При настоящем исследовании в качестве методики нами был выбран обзор потребления ЛС, который считают одним из видов ФЭ исследований [21]. Обычно данные о потреблении ЛС представляют в виде показателя Defined Daily Dose (DDD). Тем не менее, методология DDD не может быть использована в качестве единицы измерения для оценки потребления ЛС у детей и у пациентов с нарушением органов элиминации, прежде всего печени [22]. Это является одной из основополагающих причин того, что ФЭ исследования в педиатрии, особенно в

Рис. Частота назначения нелецензированных лекарственных средств в настоящем исследовании



неонатологии, крайне редки. В связи с этим многие авторы допускают проведение ФЭ исследований по таким аспектам, как частота применения и длительность курса, что и было использовано в настоящем исследовании [17, 20].

В результате нами было установлено, что наиболее часто назначаемыми противоионционными ЛС у НОНМТ являются аминогликозиды и цефалоспорины (преимущественно III поколения). Обращает на себя внимание высокая частота использования гентамицина и ванкомицина — у 26 и 50% пациентов. К примеру, в Великобритании и Австралии частота использования гентамицина и ванкомицина у НОНМТ составляет 14 и 9% соответственно [15, 19]. При обобщении данных нашего ФЭ исследования установлено, что в 8% случаев назначаемые ЛС относились к категории «off-label», в 21% — к категории «unlicensed». Согласно литературным данным, средняя пропорция «off-label» и «unlicensed» ЛС в Европе и США составляет 11 и 27% соответственно [5, 13–19].

Как видно из представленных на рисунке данных, отмечена общая тенденция к значимому увеличению частоты использования «unlicensed» ЛС к 2007 г. по сравнению с периодом до 2002 г. [20]. Таким образом, в России прослеживается значимая тенденция к росту частоты применения «unlicensed» ЛС у НОНМТ.

Среди причин, традиционно приводимых во всем мире в качестве оправдания недостатка качественных исследований ЛС для лечения детей, обычно указывают на то, что подобные испытания экономически невыгодны, учитывая небольшое число назначений, которое за ними последует, а также на сложности получения разрешения для проведения подобных испытаний. Кроме того, высказывают опасения и сомнения в том, являются ли подобные клинические испытания этичными в случае, когда речь идет о новорожденных. В этой связи уместно отметить, что сложившаяся ситуация, когда ЛС, не получившие формальной оценки как соответствующие требованиям для лечения НОНМТ тем не менее имеют широкое применение, существенно менее этична, нежели проведение адекватных исследований с целью выяснения того, насколько данные ЛС безопасны и эффективны. В Европе и США возникла озабоченность и в связи с возможной ответственностью того, кто назначает данное ЛС в случае негативных последствий, связанных с

применением нелецензированных или «off-label» препаратов. В связи с этим, Европейская комиссия предложила директиву, касающуюся применения ЛС в педиатрии [23]. Она включает создание экспертного комитета, который будет проводить оценку и одобрение всех протоколов испытаний ЛС на детях. Комитет будет решать, какова вероятность того, что в ходе испытания будет обнаружена терапевтическая эффективность, и отклонять испытания, дублирующие уже проведенные, и при этом не будет замедлять одобрение ЛС, предназначенных для других возрастных групп. Кроме того, Европейское агентство по лекарственным средствам подготовило проект руководства по фармакологическому надзору в педиатрии [24]. В Великобритании в 2005 г. опубликован Британский национальный формуляр ЛС для детей, задача которого заключается в обеспечении педиатров информацией по прописыванию лекарств, большинство из которых не прошли авторизацию на рынке [25]. Британский национальный формуляр для детей имеет законную силу в отличие от последних научных данных, руководств по качественной клинической практике и советов экспертов.

Таким образом, мы выявили высокую частоту назначения у НОНМТ нелецензированных ЛС. Анализ был проведен только в группе противомикробных ЛС, но подобная тенденция, скорее всего, имеет место и при использовании других ЛС. Особое внимание следует уделить группе ЛС, назначаемых неврологами (ноотропы, сосудорасширяющие и метаболические препараты, и т.д.). Назначая нелецензированные ЛС, неонатологии потенциально рискуют понести юридическую ответственность. С другой стороны, если они должны обеспечить своих пациентов наиболее эффективным из известных им способов лечения, у них зачастую нет выбора. Организаторы здравоохранения, неонатологи, клинические фармакологи, представители фармакологической промышленности несут ответственность за обеспечение новорожденных безопасными и эффективными ЛС. Необходимы соответствующие испытания ЛС у НОНМТ. Безусловно, проведение подобных исследований сопряжено со значительными сложностями и затратами, однако они совершенно необходимы для исправления сложившейся ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учебн. пособие: В 2 т., 3-е изд., испр. и доп. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 608 с.
2. Kaufman D., Fairchild K. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2004. — V. 17. — P. 638–680.
3. Шабалов Н.П. Современная терапия в неонатологии. — М.: Медпресс-информ, 2000. — 261 с.
4. Strom B. Study designs available for pharmacoepidemiology studies / In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. — 1994. — P. 15–29.
5. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients // *Aust. J. Hosp. Pharm.* — 1999. — V. 29. — P. 265–268.
6. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. — 2006.
7. Gilbert D., Moellering R., Epiopoulos G. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-seventh edition). — USA, 2007.
8. Регистр лекарственных средств России (Энциклопедия лекарств) / http://www.rlsnet.ru/page_root.html.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
10. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина. — 1978. — 296 с.
11. Altman D. Confidence intervals for the number needed to treat // *BMJ*. — 1998. — V. 317. — P. 1309–1312.
12. Roberts R., Rodriguez W., Murphy D. et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies // *JAMA*. — 2003. — V. 290, № 7. — P. 905–911.
13. Pons G., Lassale C., Eschwege E. How to improve drug development and utilization in pediatrics // *Therapie*. — 1999. — V. 54, № 4. — P. 423–432.
14. Conroy S., Coonara I., Impicciatore P. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries // *BMJ*. — 2000. — V. 320 (7227). — 7982 p.
15. Conroy S., McIntyre J., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* — 1999. — V. 80. — P. 142–145.
16. t'Joung G., Vulto A., de Hoog M. et al. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 343. — 112 p.
17. Avenel S., Bomkratz A., Dassieu G. et al. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit // *Arch. Pediatr.* — 2000. — V. 143.
18. t'Joung G., Vulto A., de Hoog M. et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 1089–1093.
19. Colm P., O'Donnell F., Robyn J. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit // *Pediatrics*. — 2002. — V. 5. — P. 123–126.
20. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Карпов О.И. Фармакоэпидемиология противомикробных средств у недоношенных новорожденных // *Педиатрия*. — 2004. — Т. 5. — С. 69–73.
21. Строчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — Т. 4, № 10. — С. 23–29.
22. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose — problems and potential for standardizing drug use research worldwide / In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. — 2000. — P. 1–9.
23. Medicines for children. European Commission proposal for regulation of the Council and of the Parliament on medicinal products for paediatric use, 29 September 2004. URL: <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm> (accessed 30 Aug 2005).
24. European Medicines Agency. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. 27 July 2005. URL: www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf (accessed 30 Aug 2005).
25. <http://www.bnfc.nhs.uk>.

“...мои пациенты – самые маленькие...
 для них жизнь только началась,
 иногда даже раньше ожидаемого срока.
 И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

Я профессионал в своем деле.
 Ежедневно я должна принимать жесткие,
 быстрые и взвешенные решения.
 От них зависит жизнь моих маленьких пациентов.

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

- Разрешен к применению у новорожденных и недоношенных детей
- Самая низкая нефро- и ототоксичность среди аминогликозидов
- Преодоление проблемы резистентности к классу аминогликозидов



Бета-лактам плюс Нетромицин® - комбинированное лечение нозокомиальных инфекций, в т.ч. и тяжелых, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Acinetobacter spp.*

Краткая инструкция о препарате Нетромицин® (нетилмицин), Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных); тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекций почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. С осторожностью применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VIII пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация. Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко - рвота, диарея, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

Литература:

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, Под редакцией Л.С. Странчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова, М., Боргес, 2002 г.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нетромицин® (нетилмицин).

Для медицинских специалистов

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Шеринг-Плай Централ Ист АГ

119048 Москва, ул. Усачева 33, стр. 1
 Тел.: (495) 916-71-00
 Факс (495) 916-70-94

 Шеринг-Плай

SP-PR-NET-04-08/07

Ю.Б. Белан, М.В. Старикович

Омская государственная медицинская академия

Возможности применения ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа*

ВИРУСЫ ГРИППА ВЫЗЫВАЮТ ЕЖЕГОДНЫЕ ЭПИДЕМИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 20% ПОПУЛЯЦИИ. В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ НЕОБХОДИМЫ ЭКСТРЕННЫЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА СКОРЕЙШЕЕ КУПИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ И ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ. ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ НАЗНАЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРИППА ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В УМЕНЬШЕНИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И ТЯЖЕСТИ ВЕДУЩИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СНИЖЕНИИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ, А ТАКЖЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ. РАЗРАБОТАНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНО ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ ВИРУСА ГРИППА. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДОСТУПНЫ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ — ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА (АМАНТАДИН И РИМАНТАДИН) И ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ — ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (ОСЕЛЬТАМИВИР И ЗАНАМИВИР). БЫСТРОЕ НАРАСТАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИРУСА ГРИППА К АДАМАНТАНАМ ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ БОЛЕЕ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ВЫСОКО ЭФФЕКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А И В, А ТАКЖЕ ВИРУСА ПТИЧЬЕГО ГРИППА (H5N1).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, АДАМАНТАНЫ, ОСЕЛЬТАМИВИР, ЗАНАМИВИР, H3N2, H5N1.

42

Контактная информация:

Белан Юрий Борисович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских
инфекционных болезней Омской
государственной медицинской академии
Адрес: 644029, Омск,
ул. 19 Парт. съезда, д. 16,
тел. (3812) 67-32-00
Статья поступила 17.03.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

На острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) приходится приблизительно 90% случаев всей инфекционной патологии, они остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем в мире. Наибольшее значение имеют вирусы гриппа А, непредсказуемость которых обусловлена антигенным дрейфом и шифтом, приводящими к частичному или полному изменению групповых детерминант — гемагглютинаина и нейраминидазы. По данным Центра контроля заболеваемости и профилактики в США ежегодно количество госпитализированных с ОРВИ, вызванной вирусом гриппа, превышает 200 000 человек, количество летальных случаев достигает 36 000 [1]. Наиболее восприимчивы к вирусу гриппа дети до 5 лет и лица старше 65 лет, у которых чаще всего регистрируют тяжелые и осложненные формы гриппа (пневмония, острый средний отит, синусит, бронхит, бронхиолит, миокардит, энцефалит), а также летальные исходы [2]. Анализ заболеваемости в США выявил, что ежегодно гриппом А и В болеют приблизительно 40 000 детей, причем на детей в возрасте от 5 до 18 лет приходится только 29% [3]. Вирус гриппа вызывает патологию не только респираторного тракта, но и играет существенную роль

* См. также материалы IV Международного конгресса по гриппу в Торонто, С. 110.

Yu.B. Belan, M.V. Starikovich

Omsk State Medical Academy

Opportunities for application of the neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of the flu

FLU VIRUSES CAUSE YEARLY EPIDEMICS WITH THE LESION OF APPROXIMATELY 20% OF POPULATION. DURING THE INCREASE OF THE FLU SICKNESS RATE, IT IS NECESSARY TO TAKE URGENT ANTIEPIDEMIC AND TREATMENT STEPS AIMED TO REDUCE THE SPREAD OF AN INFECTION AS SOON AS POSSIBLE AND INCORPORATING THE APPLICATION OF THE SPECIFIC ANTIVIRAL MEDICATIONS. THE MAJOR AIMS FOR PRESCRIPTION OF THE SPECIFIC ANTIVIRAL MEDICATIONS IN FLU TREATMENT ARE TO REDUCE THE DURATION AND SEVERITY OF THE LEADING DISEASE SYMPTOMS, RISKS OF COMPLICATIONS, AS WELL AS TO PREVENT THE LETHAL OUTCOMES. THERE WERE DEVELOPED MEDICATIONS, EFFECTIVELY INHIBITING THE REPLICATION OF B FLU VIRUS. AT PRESENT, THERE ARE THE 1ST GENERATION MEDICATIONS AVAILABLE — ADAMANTANE DERIVATIVES (AMANTADINE AND RIMANTADINE) AND THE 2ND GENERATION MEDICATIONS — NEURAMINIDASE INHIBITORS (OSELTAMIVIR AND ZANAMIVIR). THE FAST INCREASE OF THE FLU VIRUS RESISTANCE TOWARDS ADAMANTANES DETERMINE THE NECESSITY OF A WIDER APPLICATION OF NEURAMINIDASE INHIBITORS, WHICH ARE HIGHLY EFFECTIVE IN RESPECT FLU VIRUSES OF A AND B, AS WELL AS AVIAN FLU VIRUS (H5N1).

KEY WORDS: NEURAMINIDASE INHIBITORS, ADAMANTANES, OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR, H3N2, H5N1.

в развитии остро среднего отита (приблизительно 3–5%) в период подъема заболеваемости гриппом [4, 5]. Возбудитель гриппа относится к РНК-вирусам семейства ортомиксовирусов, тропен к эпителию верхних и нижних дыхательных путей. Вирусы гриппа А и В обуславливают развитие сезонных эпидемий, а также пандемий, возникающих с интервалом 20–30 лет (при образовании нового серотипа вируса).

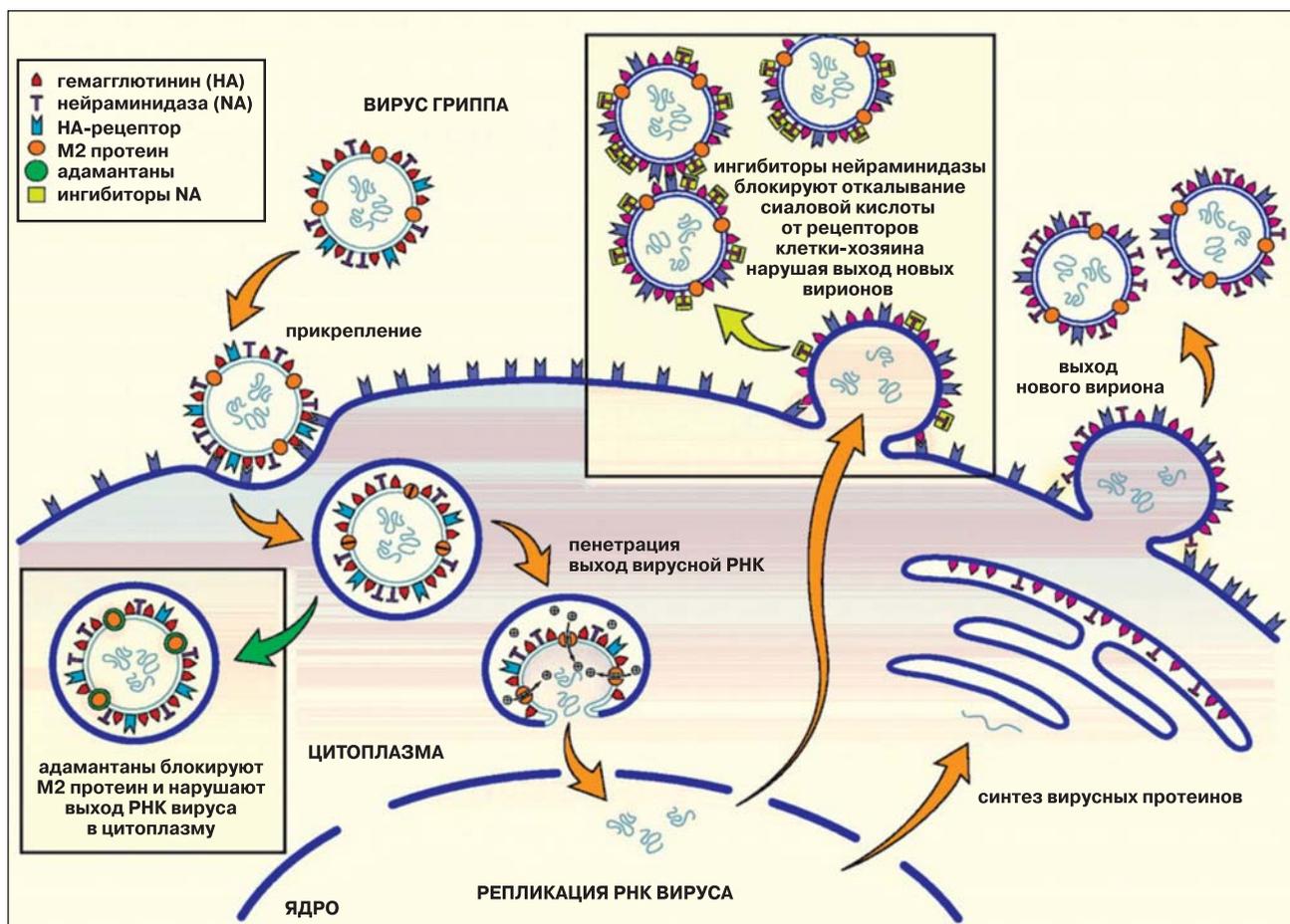
Вирус гриппа А имеет два поверхностных гликопротеида, гемагглютинин (Н1–Н16) и нейраминидазу (N1–N9), определяющих специфический штамм вируса. На сегодняшний день в период подъема заболеваемости гриппом в 99,3% регистрируется Н3N2-серотип, на Н1N1-серотип приходится только 0,7% случаев [6]. Вариабельность гемагглютинина и нейраминидазы позволяет вирусу «уклоняться» от иммунной системы человека. Взаимодействие гемагглютинина с гликопротеинами, расположенными на мембране клетки-хозяина и содержащими сиаловые кислоты, приводит к проникновению вируса гриппа в клетку в виде эндосомы. Изменение рН в эндосоме вызывает открытие ионных каналов М2 матричного протеина, выход вирусной РНК в цитоплазму клетки-хозяина с последующей транскрипцией, трансляцией и сборкой новых вирионов (рис.).

Блокирование ионных каналов М2 матричного протеина вируса гриппа А нарушает репликации вируса, на этом механизме основано действие симметричного трициклического амина — амантадина, синтезированного в

1961 г. и разрешенного к применению в 1966 г. В 1993 г. был выпущен его аналог римантадин [7]. К недостаткам адамантанов относят избирательное действие на вирус гриппа А (вирусы гриппа В и С не имеют в своей структуре М2 матричный протеин). Применение адамантанов нередко сопровождается побочными эффектами, такими как тошнота, головная боль, нарушение сна, в более редких случаях (1–5%) — беспокойство, раздражительность, астения особенно при приеме амантадина [8].

После внутриклеточной сборки вновь образованные вирионы группируются вблизи клеточной мембраны, отщепляются от последней с помощью нейраминидазы, выходят во внеклеточное пространство и в последующем инфицируют новые клетки. Без нейраминидазы инфекция, вызванная вирусом гриппа, была бы ограничена одним кругом репликации, при этом отсутствовали бы клинические проявления заболевания. Поэтому еще в 1970 г. была предпринята первая попытка создания ингибиторов нейраминидазы [9], увенчавшаяся успехом только в 1983 г. после открытия трехмерной структуры нейраминидазы вируса гриппа [10]. Ингибиторы нейраминидазы блокируют способность вирусов гриппа А и В отщеплять остатки сиаловых кислот от гликопротеиновых рецепторов, расположенных на мембране инфицированной клетки-хозяина, и, таким образом, подавляют выход из нее новых вирионов и прекращают репликацию вирусов (рис. 1). К настоящему времени идентифицированы девять различных типов нейрами-

Рис. Механизм действия адамантанов и ингибиторов нейраминидазы на цикл развития вируса гриппа [Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs // CMAJ. — 2003. — V. 168, № 1 — P. 49–56].



нидазы, однако активные участки гликопротеида практически идентичны, поэтому ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении любого подтипа вируса гриппа.

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа используют ингибиторы нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария) и занамивир (Relenza; GlaxoSmith-Kline, в РФ не зарегистрирован). Ограниченное применение специфических противовирусных препаратов обусловлено прежде всего отсутствием в большинстве случаев этиологической расшифровки ОРВИ или их поздней диагностикой — через 24–48 ч от появления первых симптомов заболевания, когда и адамантаны, и ингибиторы нейраминидазы неэффективны.

В 2006 г. Центр контроля заболеваний и профилактики США опубликовал материалы, согласно которым в последние годы отмечена необычайно высокая резистентность (более 90%) вируса гриппа H3N2 к адамантанам [11]. Этот процесс вызван точечными мутациями S31N (нарушение последовательности аминокислот, серина и аспарагина, в позиции 26, 27, 30, 31 и 34) в структуре M2 протеина, возникающими как спонтанно, так и во время лечения данными препаратами [12]. По данным L. Barclay (2006), резистентность вируса гриппа H3N2 к амантадину и римантадину в мире увеличилась с 1,8% (2001–2002 гг.) до 12,3% (2003–2004 гг.), а в США с 1,9% (2003–2004 гг.) до 14,5% (2004–2005 гг.) [13].

Избирательное действие адамантанов на вирус гриппа А, высокая резистентность вируса к данным препаратам, привели к более широкому использованию ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа.

Осельтамивир выпускают в капсулах и порошке для приготовления суспензии. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме, адсорбируясь из желудочно-кишечного тракта конвертируется печеночными эстеразами в активный метаболит — осельтамивир карбоксилат, который соединяясь с гидрофобным «карманом» активного участка нейраминидазы вируса гриппа, блокирует способность последнего отщеплять остатки сиаловой кислоты от гликопротеидных рецепторов, расположенных на мембране инфицированной клетки. Осельтамивир выводится преимущественно почками (> 99%), период полувыведения составляет 6–10 ч. Необходимо назначение препарата в первые 24–48 ч от начала заболевания (пик репликации вируса гриппа приходится на период 24–72 ч после инфицирования эпителия респираторного тракта), продолжительность терапии составляет 5 дней [14].

Из-за возможного токсического действия препарата на центральную нервную систему у детей грудного возраста, осельтамивир разрешен к применению у взрослых и детей старше 12 мес [15]. У детей дозу препарата рассчитывают в зависимости от массы тела: для лечения — 4 мг/кг/сут, для профилактики — 2 мг/кг/сут. Эффективность постэкспозиционной профилактики составляет 68–89%, сезонной профилактики у невакцинированных — 84%, у вакцинированных — 92% [16–18].

Резистентность вируса гриппа к осельтамивиру наблюдаются с частотой 0,9%, она обусловлена следующими мутациями: заменой аргинина на лизин (R292K) в N2, глутамата на валин (E119V) в N2, гистидина на тирозин (H274Y) в N1 [19]. В 2003–2004 гг. был проведен мони-

торинг применения осельтамивира в Японии — стране, в которой зарегистрировано рекордное количество населения, получившего данный препарат для лечения гриппа (приблизительно 6 млн курсов), эквивалентное 5% населения земного шара [20]. Фенотипический и генотипический анализ 1180 изолятов вирусов гриппа, выделенных в 74 лабораториях Японии в ходе мониторинга, показал, что только 3 изолята обладают резистентностью к осельтамивиру (2 варианта E119V и 1 вариант R292K).

Эффективность осельтамивира, назначенного в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа у детей 1–12 лет, была оценена в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании [21]. В группе, получавшей осельтамивир, лихорадка исчезала на 25 ч раньше, а средняя продолжительность заболевания была на 36 ч меньше, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Кроме того, в группе, получавшей осельтамивир, на 44% снизилась частота острого среднего отита. Наиболее частым побочным эффектом была дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты (14%).

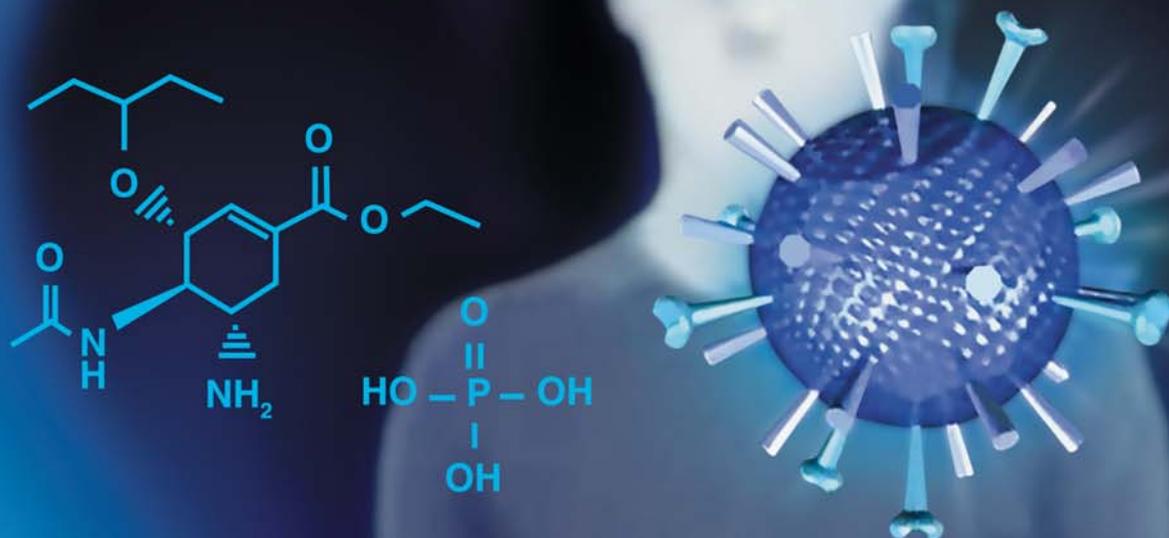
J.J. Treanor et al. (2000) установили, что у пациентов 18–65 лет, получавших осельтамивир в дозе 75 мг 2 раза в сут, клиническое выздоровление наступало на 2,9 сут раньше, по сравнению с группой получавшей плацебо [22]. Более того, применение осельтамивира снижало риск поражения нижних отделов дыхательного тракта на 55%, а проведение антибактериальной терапии — на 26% [23].

Собственные исследования, касающиеся применения осельтамивира у 12 детей 3–6 лет, госпитализированных с клиническим диагнозом грипп (у всех присутствовали типичные признаки заболевания, в 10 случаях диагноз был подтвержден лабораторно), показало, что во всех случаях назначение осельтамивира по 45 мг 2 раза в сут в течение 5 дней снижало продолжительность клинических проявлений и сроки госпитализации (хотя различия и не достигли уровня статистической значимости). Ни в одном случае при применении осельтамивира мы не наблюдали развития острого среднего отита и пневмонии, тогда как средний риск развития таких осложнений при гриппе составляет более 12,5%.

По данным S.L. Johnston et al. (2005), назначение осельтамивира детям с бронхиальной астмой, не вакцинированным против гриппа, позволяет снизить частоту обострений бронхиальной астмы на фоне гриппа и улучшить функциональное состояние трахеобронхиального дерева [24].

Занамивир является структурным аналогом сиаловой кислоты, выпускается в форме дозированного аэрозоля (Diskhaler, Glaxo SmithKleine), позволяющего создавать высокую концентрацию в респираторном тракте, главным образом в верхних отделах. Препарат не оказывает системного действия, ингибирующий эффект на вирусы гриппа регистрируют уже через 10 с от начала применения. Продолжительность терапии составляет 5 дней, назначение препарата через 12 ч после появления первых признаков гриппа позволяет купировать симптомы к 3–4-м сут от начала заболевания [25]. Обязателен мониторинг дыхательной функции легких из-за возможного развития бронхоспазма, особенно у пациентов с реактивными заболеваниями дыхательных путей. Препарат разрешен для профилактики гриппа у лиц старше 5 лет.

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток
- Рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - сокращает длительность заболевания
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
- Надежный препарат для профилактики гриппа у детей и взрослых

Тамифлю
осельтамивир



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

Эффективность постэкспозиционной профилактики составляет 79–81% [26], сезонной профилактики — 67% [27]. Случаи резистентности вируса гриппа к препарату не зафиксированы.

Назначение занамивира в первые 30 ч от начала заболевания пациентам старше 12 лет приводило к более быстрому разрешению симптомов гриппа (в среднем на 3 сут) [28]. По данным J.A. Hedrick et al. (2000), применение препарата у детей 5–12 лет позволяет сократить продолжительность симптомов заболевания на 1,25 сут [29].

Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний эффективности ингибиторов нейраминидазы в трех популяциях (дети 1–12 лет; дети старше 12 лет и взрослые в возрасте до 65 лет; лица из группы «высокого риска» и старше 65 лет), проведенные N.J. Cooper et al. (2003), показали значимое уменьшение продолжительности симптомов гриппа при приеме занамивира в среднем на 1,0 (95% ДИ — 0,4; 1,6) сут, осельтамивира — на 0,4 (95% ДИ 1,0; 1,9) сут, а также снижение частоты осложнений, при которых необходима антибактериальная терапия, на 29–43%, при назначении ингибиторов нейраминидазы в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа [30].

Дозы ингибиторов нейраминидазы, рекомендованные для лечения и профилактики гриппа у детей и взрослых, приведены в табл. 1 [31]. Показания к назначению ингибиторов нейраминидазы следующие [32].

- ◆ В лечебных целях:
 - грипп А и В у взрослых и детей старше 12 мес;
 - высокий риск тяжелых и осложненных форм гриппа (дети первых 2 лет жизни; лица с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, патологией сердечно-сосудистой системы, первичными и вторичными иммунодефицитами, гемоглобинопатиями, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими метаболическими заболеваниями).
- ◆ В профилактических целях:
 - невакцинированные лица, находящиеся в тесном контакте с детьми, не привитыми против гриппа или детьми первого полугодия жизни;
 - предотвращение вспышки гриппа в закрытом коллективе;
 - постэкспозиционная профилактика при контакте с больным гриппом;
 - дети, лица старше 65 лет и работники здравоохранения при циркуляции штаммов, не идентичных вакцинным штаммам;

- дети с высоким риском развития гриппа в первые 2 нед после вакцинации;
- детям, которым иммунизация противогриппозными вакцинами противопоказана.

Пандемии гриппа характеризуются высокой заболеваемостью, смертностью и тяжелыми социально-экономическими последствиями. В XX веке наблюдали три пандемии: 1918–1919 гг. — «испанский грипп» (серотип H1N1 вируса гриппа А), 1957–1958 гг. — «азиатский грипп» (серотип H2N2 вируса гриппа А), 1968–1969 гг. — «гонконгский грипп» (серотип H3N2 вируса гриппа А) [33].

Начиная с 1997 г. перед человечеством возникла реальная угроза новой пандемии в связи с возникновением случаев инфицирования людей вирусами птичьего гриппа (H5N1), которые могут играть существенную роль в формировании нового пандемического штамма вируса гриппа А [34]. За прошедшие 10 лет зарегистрирован подъем заболеваемости птичьим гриппом А (H5N1) на юго-востоке Азии, в Индонезии, Европе и Африке. По данным ВОЗ, на 5 августа 2005 г. в Таиланде, Камбоджи, Вьетнаме и Индонезии было зарегистрировано 112 случаев заболеваний птичьим гриппом H5N1, погибли 57 человек, тогда как на 15 июня 2007 г. среди всего населения земного шара было зарегистрировано 313 случаев заболеваний птичьим гриппом H5N1 (табл. 2), из них летальный исход наблюдали у 191 человека [35, 36]. H5N1 быстро видоизменяется, а распространение инфекции среди птиц увеличивает риск прямой инфекции и у людей. Чем больше людей будет инфицировано через какое-то время, тем больше вероятность того, что эти люди при одновременном инфицировании человеческими и птичьими штаммами гриппа могут сыграть роль резервуара смешения для появления нового подтипа, который сможет передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем: такой вариант означал бы начало пандемии гриппа, вызванного новым реассортированным штаммом.

Адамантаны при птичьем гриппе H5N1 малоэффективны вследствие точечной мутации S31N (замена серина на аспарагин в позиции 30) в структуре M2 протеина штаммов вируса, изолированных в странах Индокитая (Камбоджи, Таиланд, Вьетнам), хотя штаммы, изолированные в Индонезии, сохраняют чувствительность к данным препаратам [37]. В связи с этим применение ингибиторов нейраминидазы возможно позволит контролировать развитие следующей пандемии гриппа [38]. Ингибиторы нейраминидазы эффективно блокируют репликацию вируса птичьего гриппа H5N1 *in vitro* и *in vivo*, что доказано в лабораторных условиях [39, 40].

Таблица 1. Дозы ингибиторов нейраминидазы, рекомендованные для лечения и профилактики гриппа у детей и взрослых

Препарат	Форма выпуска	Рекомендованные дозировки							
		лечение				профилактика			
		≤ 15 кг	15–23 кг	24–40 кг	≥ 40 кг	≤ 15 кг	15–23 кг	24–40 кг	≥ 40 кг
Осельтамивир	75 мг капсулы, таблетки; суспензия 60 мг/5 мл	30 мг	45 мг	60 мг	75 мг	30 мг	45 мг	60 мг	75 мг
		2 раза в сут в течение 5 дней				1 раз в сут в течение 10 дней			
		Дети старше 7 лет и взрослые: по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в сут в течение 5 дней				Дети старше 5 лет и взрослые: по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в сут в течение 10 дней			
Занамивир	5 мг в одной дозе (Diskhaler)	Дети старше 7 лет и взрослые: по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в сут в течение 5 дней				Дети старше 5 лет и взрослые: по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в сут в течение 10 дней			

Таблица 2. Кумулятивное количество подтвержденных случаев птичьего гриппа H5N1 у человека по данным ВОЗ на 15 июня 2007 г.

Страна	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		Всего	
	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть
Азербайджан	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Камбоджи	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
Китай	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	25	16
Дубаи	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Египет	0	0	0	0	0	0	18	10	18	5	36	15
Индонезия	0	0	0	0	20	13	55	45	25	22	100	80
Ирак	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Лаос	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Нигерия	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Таиланд	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Турция	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Вьетнам	3	3	29	20	61	19	0	0	0	0	93	42
Всего	4	4	46	32	98	43	115	79	50	33	313	191

Тем не менее, небольшое количество публикаций, касающихся применения ингибиторов нейраминидазы у пациентов с птичьим гриппом H5N1, не позволяет на данный момент провести систематический обзор эффективности этих препаратов при данном заболевании [41]. В 2004 г. в Таиланде зарегистрированы случаи выздоровления от птичьего гриппа H5N1 на фоне лечения осельтамивира у 5 пациентов из 7, при назначении данного препарата не позднее 4 сут от начала заболевания [42], тогда как при назначении препарата позднее 5 сут от момента появления первых симптомов заболевания летальный исход был зарегистрирован у 4 из 5 пациентов во Вьетнаме [43]. M.D. de Jong et al. (2005) установили случай клинической и лабораторной резистентности вируса птичьего гриппа H5N1, имеющего мутацию с заменой гистидина на тирозин (His274Tyr) в N1, к терапии осельтамивиром у двух вьетнамцев [44].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States // *JAMA*. — 2004. — V. 292. — P. 1333–1340.
2. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States // *JAMA*. — 2003. — V. 289. — P. 179–186.
3. Henrickson K.J., Hoover S., Kehl K.S. et al. National Disease Burden of Respiratory Viruses Detected in Children by Polymerase Chain Reaction // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23. — P. 11–18.
4. Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media // *NEJM*. — 1999. — V. 340. — P. 260–264.
5. Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A. et al. Acute otitis media and respiratory virus infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1989. — V. 8. — P. 94–99.
6. Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A. et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls // *J. Virol.* — 2005. — V. 79. — P. 2814–2822.

ВОЗ рекомендует осельтамивир как препарат выбора при вспышке птичьего гриппа (H5N1) [45]. K.Y. Yuen и S.S. Wong (2005) и J.H. Beigel et al. (2005) предложили при установлении диагноза птичьего гриппа H5N1 назначать осельтамивир в дозе 75–150 мг 2 раза в день в течение 7–9 дней [46, 47].

Безусловно, наиболее эффективным методом борьбы с высокой заболеваемостью гриппом является своевременное проведение вакцинации, ведущей к снижению распространения вируса гриппа в популяции на 70–80%, однако, антигенная изменчивость вируса не всегда позволяет предотвратить развитие эпидемии гриппа. Высокая резистентность вирусов гриппа к адмантанам, неэффективность этих препаратов в отношении вируса гриппа В и вируса птичьего гриппа H5N1, делает более привлекательным применение ингибиторов нейраминидазы.

7. Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. Textbook of influenza. — London.: Blackwell Science, 1998. — P. 457–476.
8. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm Rep.* — 2006. — V. 55(RR-10). — P. 1–42.
9. Meindl P., Bodo G., Palese P. et al. Inhibition of neuraminidase activity by derivatives of 2-deoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid // *Virology*. — 1974. — V. 58. — P. 457–463.
10. Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.G. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase // *Nature*. — 1983. — V. 303. — P. 41–44.
11. Hayden F.G. Antiviral Resistance in Influenza Viruses — Implications for Management and Pandemic Response // *NEJM*. — 2006. — V. 354, №8. — P. 785–788.
12. Bright R.A., Medina M.J., Xu X. et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern // *Lancet*. — 2005. — V. 366. — P. 1175–1181.

13. Barclay L. Amantadine and Rimantadine should not be used for influenza this season CME/CE // *MMWR Dispatch*. — 2006. — V. 55. — P. 1–2.
14. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — V. 51. — P. 123–129.
15. Okamoto S., Kamiya I., Kishida K. et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 575–576.
16. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2001. — V. 285. — P. 748–754.
17. Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza // *NEJM*. — 1999. — V. 341. — P. 1336–1343.
18. Peters P.H. Jr, Gravenstein S., Norwood P. et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — V. 49. — P. 1025–1031.
19. Hayden F., Klimov A., Tashiro M. et al. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses // *Antivir. Ther.* — 2005. — V. 10. — P. 873–877.
20. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network. Use of influenza antivirals during 2003–2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2005. — V. 80. — P. 156 p.
21. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — V. 20. — P. 127–133.
22. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2000. — V. 283. — P. 1016–1024.
23. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — V. 163. — P. 1667–1672.
24. Johnston S.L., Ferrero F., Garcia M.L. et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 225–232.
25. Sato M., Hosoya M., Kato K. et al. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 931–932.
26. Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher M.L. et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 1999. — V. 282. — P. 31–35.
27. Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J. et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002. — V. 186. — P. 1582–1588.
28. Hayden F.G., Osterhaus A.D., Treanor J.J. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group // *NEJM*. — 1997. — V. 337. — P. 874–880.
29. Hedrick J.A., Barzilai A., Behre U. et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — V. 19. — P. 410–417.
30. Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ*. — 2003. — V. 326. — P. 1235–1235.
31. Bocchini J.A., Baltimore R.S., Bernstein H.H. et al. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children (Committee on Infectious Diseases, 2006–2007) // *Pediatrics*. — 2007. — V. 119, № 4. — P. 852–860.
32. Bocchini J.A., Baltimore R.S., Bernstein H.H. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children // *Pediatrics*. — 2007. — V. 119, № 4. — P. 852–860.
33. Oxford J.S. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and Epidemiology // *Reviews in Medical Virology*. — 2003. — V. 10. — P. 119–133.
34. Kristiansen I.S., Halvorsen P.A., Gyrd-Hansen D. Influenza pandemic: perception of risk and individual precautions in a general population. Cross sectional study // *BMC Public Health*. — 2007. — V. 7. — 48 p.
35. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans (The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5) // *NEJM*. — 2005. — V. 353. — P. 1374–1385.
36. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO 15 June 2007.
37. Li K.S., Guan Y., Wang J. et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia // *Nature*. — 2004. — V. 430. — P. 209–213.
38. Ferguson N.M., Cummings D.A., Fraser C. et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic // *Nature*. — 2006. — V. 442. — P. 448–452.
39. Leneva I.A., Roberts N., Govorkova E.A. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses // *Antiviral. Res.* — 2000. — V. 48. — P. 101–115.
40. Govorkova E.A., Fang H.B., Tan M. et al. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — V. 48. — P. 4855–4863.
41. Lye D., Ang B., Leo Y.-S. Review of Human Infections with Avian Influenza H5N1 and Proposed Local Clinical Management Guideline // *Ann. Acad. Med. Singapore*. — 2007. — V. 36. — P. 285–292.
42. Chotpitayasonondh T., Ungchusak K., Hanshaoworakul W. et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2005. — V. 1. — P. 201–209.
43. Tran T.H., Nguyen T.L., Nguyen T.D. et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam // *NEJM*. — 2004. — V. 350. — P. 1179–1188.
44. De Jong M.D., Thanh T.T., Khanh T.H. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *NEJM*. — 2005. — V. 353. — P. 2667–2672.
45. Butler D. WHO urges regional offices to stockpile flu drug for staff // *Nature*. — 2005. — V. 436. — 899 p.
46. Yuen K.Y., Wong S.S. Human infection by avian influenza A H5N1 // *Hong Kong Med. J.* — 2005. — V. 11. — P. 189–199.
47. Beigel J.H., Farrar J., Han A.M. et al. Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // *NEJM*. — 2005. — V. 353. — P. 1374–1385.

М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Лихорадка у детей с аллергией и астмой — современные представления о терапии

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) 134-03-92
Статья поступила 05.09.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Выбор жаропонижающего для ребенка — дело ответственное. Недавно независимая исследовательская компания «Фармэксперт» провела исследование, которое показало, какие лекарства россияне наиболее часто покупают для своих детей. Оказывается, времена, когда малышей лечили только парацетамолом, могут уйти в прошлое. Из всех средств, затраченных родителями на детские жаропонижающие, лишь 12% были потрачены на детский Панадол, а на Фервекс и того меньше — лишь 9,6%. Как выяснилось, сегодня большой популярностью пользуются препараты нового поколения на основе ибупрофена. Чаще всего родители предпочитают сироп Нурофен для Детей, занявший, по данным исследования, 44% доли рынка. В числе преимуществ этого английского препарата родители назвали его универсальность (снимает все виды боли и жар), безопасность для детского организма и специальный мерный шприц, позволяющий правильно выбрать дозировку для ребенка любого возраста. Очевидно, что выбор препарата родителями, во многом определяется тем, насколько широко представлена информация о нем в СМИ и как часто именно он назначается педиатрами. А выбор лекарственного средства для ребенка лечащими его докторами также зависит от доступной для них информации, содержащей сведения об эффективности и безопасности того или иного препарата. Итак, что сегодня нам известно о лихорадке у детей и о тех препаратах, которые применяются для ее купирования. И еще — одинаковы ли схемы ведения всех детей с лихорадкой? Или все-таки детские врачи должны знать об особенностях жаропонижающей терапии у отдельных категорий их маленьких пациентов?

Лихорадка — это повышение температуры тела. Причинами этого состояния могут быть заболевания как инфекционной, так и неинфекционной природы (травмы, аутоиммунные и онкологические болезни), имеющие в своей основе воспаление. Лихорадка — не синоним любого повышения температуры тела. К лихорадке, например, не относится повышение температуры тела при перегревании или некоторых метаболических расстройствах (так называемая «злокачественная гипертермия»). В любом случае именно повышение температуры тела у ребенка является родной из самых частых причин покупки лекарств в аптеках их родителями.

Нормальная температура тела ребенка колеблется в течение суток на 0,5°C (у некоторых детей — на 1°C с повышением в вечерние часы) и при измерении в подмышечной ямке составляет 36,5–37,5°C. Максимальная суточная ректальная температура достигает, в среднем, 37,6°C, превышая 37,8°C у половины детей [1].

M.D. Bakradze, V.K. Tatchenko, L.S. Namazova, R.M. Torshkoyeva

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

Fever in children with allergy and asthma — up-to-date concept of therapy

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка развивается вследствие действия на гипоталамические терморегуляторные центры эндогенных пирогенов — цитокинов, представляющих собой низкомолекулярные белки, осуществляющие функции межклеточного взаимодействия. Чаще всего это интерлейкин (ИЛ) 1 и ИЛ 6 (раньше их принимали за один интерлейкин), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон альфа. Синтез провоспалительных цитокинов происходит при реализации процессов воспаления любой этиологии, под влиянием продуктов, выделяемых бактериями и грибами, а также клетками организма при инфицировании вирусами и при распаде тканей.

Цитокины стимулируют продукцию простагландина (Пг) E_2 , который, попадая в передний гипоталамус, как бы переводит установку «центрального термостата» на более высокий уровень, так что нормальная температура тела определяется как пониженная. В результате увеличивается теплопродукция (в основном за счет повышения мышечной активности, дрожи) и снижается теплоотдача за счет уменьшения перфузии кожи; по достижении нового уровня температуры тела между процессами теплообразования и теплоотдачи устанавливается равновесие. Следует отметить, что именно выброс Пг E_2 в системный кровоток может вызывать боли в мышцах и суставах.

Лихорадка как компонент воспалительного ответа организма на инфекцию во многом носит защитный характер, что было продемонстрировано на животных моделях (повышение летальности от инфекции при подавлении лихорадки) и на людях [2]. Под влиянием умеренной лихорадки усиливается синтез интерферонов [7], ФНО, повышается бактерицидность полинуклеаров и реакция лимфоцитов на митоген, снижается концентрация железа и цинка в крови. «Лихорадочные» цитокины повышают синтез белков острой фазы воспаления, стимулируют лейкоцитоз, а ИЛ 1 также обуславливает сонливость, часто наблюдаемую у ребенка с лихорадкой. Отмечено, что у многих микроорганизмов снижается способность к размножению при повышении температуры.

Однако, при значительном повышении температуры тела (ближе к 40°C) начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: повышается метаболизм, потребление O_2 и выделение CO_2 , усиливается потеря жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и легкие. Нормальный ребенок переносит эти изменения легко, хотя и испытывая дискомфорт, но у детей с тяжелыми хроническими болезнями лихорадка может значительно ухудшать состояние. В частности, у детей с поражением ЦНС лихорадка способствует развитию отека головного мозга, судорог. Повышение температуры тела более опасно для детей до 3 мес.

ЛЕЧЕНИЕ

Если у ребенка поднялась температура, то для начала необходимо определить ее причину, учесть показания для жаропонижающей терапии, применить немедикаментозные методы и определиться с выбором антипиретического средства.

Причины

- ◆ Самая часта причина лихорадки — ОРИ, в т.ч. ОРВИ. Однако, следует учесть, что:
- ◆ Лихорадка без видимых симптомов очага инфекции может являться признаком бактериемии.
- ◆ Лихорадка у ребенка до 3 мес. жизни должна являться показанием для госпитализации — возможно наличие тяжелого заболевания.
- ◆ Геморрагическая сыпь на фоне лихорадки — возможна менингококцемия, болезнь Кавасаки.
- ◆ При лихорадке на фоне болей в животе и рвоты необходимо исключить аппендицит, инфекцию мочевых путей.
- ◆ Ригидность затылочных мышц или их болезненность на фоне лихорадки могут являться симптомами тяжелой инфекции ЦНС (менингит).
- ◆ Лихорадка и боли в суставах бывают в дебюте артритов.
- ◆ Продолжительная (более 2 нед) лихорадка требует обследования для выявления длительно протекающих инфекций (сепсис, йерсиниоз), коллагенозов, иммунодефицита, онкологической патологии.

Цели лечения

Лихорадка не является абсолютным показанием для снижения температуры тела, а в тех случаях, когда оно показано, не нужно обязательно снижать температуру тела до нормальной. В большинстве случаев бывает достаточно понизить температуру тела на 1–1,5°C, что сопровождается улучшением самочувствия ребенка. Снижение температуры тела необходимо в следующих случаях.

- ◆ У ранее здоровых детей в возрасте старше 3 мес:
 - при температуре тела более 39,0°C; и/или:
 - при наличии мышечных или головной боли;
 - при шоке.
- ◆ У детей с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре тела более 38–38,5°C.
- ◆ У детей с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, ЦНС при температуре тела более 38,5°C.
- ◆ У детей до 3 мес жизни при температуре тела более 38°C.

Немедикаментозное лечение

Согласно данным доказательной медицины, обтирание водой комнатной температуры^в обладает жаропонижающим эффектом при лихорадочных состояниях, хотя оно и менее выражено, чем при тепловом шоке (перегревании) [8]. Данная процедура особенно показана чрезмерно укутанным детям, у которых снижение теплоотдачи усугубляет лихорадочное состояние.

Жаропонижающие средства

Жаропонижающие ЛС не оказывают влияние на причину лихорадки, они лишь переводят установку «центрального термостата» на более низкий уровень. Жаропонижающие ЛС не уменьшают общую продолжительность лихорадочного периода при ОРИ, ветряной оспе и других инфекциях, они удлиняют период выделения вирусов при ОРВИ [3–5]. Выявлено угнетающее действие анти-

PanadolTM Baby

Высокоочищенный Парацетамол

ДЕТСКИЙ ПАНАДОЛ

Парацетамол – **единственный** препарат,
разрешенный к безрецептурному применению
у детей до одного года жизни¹



Непревзойденная эффективность.

Теперь в новой дозировке 15 мг/кг Детский Панадол не уступает по эффективности любым другим безрецептурным препаратам против жара и боли у детей.



Препарат первого выбора.

Парацетамол рекомендован как препарат первого выбора для лечения боли и жара у детей:

- Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)²;
- Министерством здравоохранения и социального развития³;
- Союзом педиатров России⁴.

Парацетамол – единственный препарат, который можно применять у детей уже после первого месяца жизни.



Минимум побочных эффектов.

Детский Панадол:

- постепенно снижает температуру тела, не вызывая головокружения и снижения артериального давления;
- не повреждает слизистую желудочно-кишечного тракта;
- не провоцирует приступы бронхиальной астмы.



Проверен временем.

Детский Панадол более 30 лет успешно применяется педиатрами всего мира.



Держатель лицензии и производитель «ГлаксосмитКляйн Консьюмер Хелскер»,
произведено «Глакс Вэлком Продакшн», Франция.



Регистрационное удостоверение:
суспензия: П №011292/01, суппозитории: П №011292/02.

gsk GlaxoSmithKline

¹ Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 4 декабря 2006 г. № 823 «О внесении изменений в Перечень лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача».

² World Health Organization. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. http://www.who.int./child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_ARL_93.30.htm1993

³ Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Рациональное использование антипиретиков у детей. 2005.

⁴ Союз педиатров России. Жаропонижающие средства для детей. 2004.

пиретиков на образование ФНО α и противoinфекционную защиту^c [6]. С учетом того, что жаропонижающие — наиболее широко применяемые в детском возрасте ЛС, выбор антипиретика следует основывать прежде всего на его безопасности, а не силе эффекта. Это тем более важно, что обладающие сильным эффектом антипиретики нередко вызывают состояние гипотермии с температурой тела ниже 34,5–35,5°C.

◆ Стандартное жаропонижающее средство первого выбора в детском возрасте — парацетамол^a в разовой дозе 10–15 мг/кг (до 60 мг/кг/сут) [9]. Он обладает лишь центральным действием, не влияет на систему гемостаза и, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не вызывает нежелательных реакций со стороны желудка.

◆ Ибупрофен^a — препарат из группы НПВП — в рекомендуемой дозе 6–10 мг/кг (20–40 мг/кг/сут) сопоставим по эффективности с парацетамолом в указанных выше дозировках. Ибупрофен обладает периферическим противовоспалительным действием, поэтому, с учетом возможного влияния на слизистую оболочку желудка, его рекомендуют применять как жаропонижающее средство второго выбора при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и в случаях, сопровождающихся болевой реакцией.

У детей до 3 мес жизни оба препарата применяют в меньших дозах и с меньшей кратностью введения.

Такие ЛС, как аминофеназон, феназон, фенацетин, бутадиион, у детей в качестве антипиретиков **не применяют**, в том числе в составе комбинированных препаратов. Ацетилсалициловая кислота при гриппе и ветряной оспе может привести к развитию синдрома Рейе, поэтому этот препарат как жаропонижающее у детей также не применяют, не следует использовать и родственной ацетилсалициловой кислоте салициламид. У детей не следует применять в качестве жаропонижающего нимесулид (препарат из группы НПВП, селективный ингибитор циклооксигеназа (ЦОГ)-2, в перечень показаний к использованию которого внесен пункт «лихорадка различного генеза (в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях)» без ограничения возраста. Нимесулид обладает гепатотоксичностью, описаны летальные исходы при его применении [10, 11].

В качестве безрецептурного жаропонижающего не применяют метамизол натрий, что связано с опасностью развития агранулоцитоза и коллаптоидного состояния с гипотермией. Метамизол натрий применяют только для оказания неотложной помощи (вводят парентерально в дозировке 0,1 мл 50% раствора на 1 год жизни).

Новые доказательные данные по применению антипиретиков у детей

В статье E.M. Sarrell et al. изложены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности жаропонижающей терапии ацетаминофеном, ибупрофеном или обоими препаратами в лечении лихорадки у 464 детей раннего возраста (6–36 мес), осуществленное в трех амбулаторных центрах Израиля [13]. Участники исследования были рандомизированы на три группы: 154 ребенка получали аце-

таминофен из расчета 12,5 мг/кг каждые 6 ч, 155 детей — ибупрофен 5 мг/кг каждые 8 ч и 155 пациентов — ацетаминофен и ибупрофен каждые 4 ч в течение 3 дней. В ходе исследования сравнивались динамика падения температуры, шкала стресса, доза полученных антипиретиков, количество дней нетрудоспособности взрослых по уходу за больным ребенком, получающим различные виды жаропонижающей терапии на третий день лечения, а также частоту повторных подъемов температуры и количество обращений за неотложной помощью. Основные выводы, которые делают исследователи, состоят в следующем: в группе детей, получающих оба препарата, отмечались наименьшая длительность лихорадки, наиболее быстрое падение повышенной температуры, минимальная доза полученных антипиретиков, меньше признаков стресса. Все описанные различия были статистически достоверны ($p < 0,001$). Ни один из терапевтических режимов не приводил к достоверному учащению обращений за неотложной помощью ($p = 0,65$) или появлению нежелательных явлений ($p = 0,66$). Таким образом, делается вывод о максимальной эффективности альтернирующей схемы, включающей 12,5 мг/кг разовой дозы ацетаминофена и 5 мг/кг ибупрофена каждые 4 ч в течение 3 дней для купирования лихорадки у детей раннего возраста в сравнении с монотерапией антипиретиками.

Схожее исследование было проведено в Великобритании в отделении неотложной терапии Бристольского Госпиталя для детей [14]. Изучена эффективность различных схем жаропонижающей терапии (суспензии парацетамола в дозе 15 мг/кг, ибупрофена — 5 мг/кг или их обоих) у 123 детей в возрасте от 6 мес до 10 лет, обратившихся с лихорадкой выше 38°C и не получавших в последние 6 ч никаких лекарств. Результаты этой работы отличаются от того, что получено у авторов предыдущего исследования. Так, отмечено, что разница в снижении температуры составляет 0,5°C у тех, кто получал оба препарата. При этом неожиданно высоким оказался процент госпитализаций именно детей, получающих сразу 2 препарата (13 из 36 по сравнению с 3 из 35 и 5 из 35 в двух других группах соответственно). Авторы затрудняются дать оценку полученным результатам. Но очень интересное наблюдение было получено в исследовании неожиданно. Одному ребенку по ошибке был назначен парацетамол в разовой дозе 27,8 мг/кг. Так вот длительное наблюдение за ним не выявило никаких нежелательных явлений даже при двукратном превышении дозы данного лекарственного средства.

А вот две других публикации привлекают внимание педиатров к проблемам, связанным с применением группы НПВП, в том числе ЦОГ-2 селективных ингибиторов, для лечения детей с лихорадкой. Особенно, если маленькие пациенты страдают астмой. Так, австралийские ученые из Университета г. Мельбурна докладывают о том, что за период с 2000 по 2005 гг. в мире было опубликовано 19 отчетов, содержащих сведения о нежелательных побочных явлениях, развившихся у детей в возрасте от 4 мес до 22 лет (средний возраст 10 лет), после применения жаропонижающих средств из группы НПВП и всего 5 отчетов о тех, кто получал парацетамол [15].

Нежелательные явления при применении препаратов из группы НПВП проявлялись сыпями ($n = 10$), гастроинтестинальными ($n = 5$) и респираторными симптомами ($n = 4$), а также рвотой с кровью. Отмечен летальный исход у ребенка с обострением астмы, получавшего жаропонижающую терапию НПВП. Таким образом, авторы делают заключение о достоверной связи применения НПВП (как неселективных, так и новых селективных ЦОГ-2 ингибиторах) с развитием нежелательных явлений, особенно тщательно промониторированных и задокументированных в детской популяции.

С другой стороны, J.S. Debley et al. провели исследование, ставившее своей целью изучение распространенности среди детей школьного возраста средне-тяжелой и тяжелой астмой ибупрофен-чувствительной формы болезни [16]. Авторами выполнено рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое, с перекрестным бронхопровокационным тестом, исследование среди детей 6–18 лет с персистирующей астмой средне-тяжелого и тяжелого течения. Пациенты получали единственную дозу ибупрофена при рандомизации при распределении в основную группу или на 2–7-й день после этого, если распределялись в группу плацебо. Через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после приема препарата пациентам проводилась спирометрия. Следует отметить, что никто из пациентов ранее ибупрофен не принимал. Из 127 пациентов закончили исследование 100 детей (средний возраст 11 лет). У 2 из них был констатирован бронхоспазм, индуцированный приемом ибупрофена, выразившийся в снижении на $\geq 20\%$ по сравнению с исходной величины $ОФV_1$ — что составило 2% (доверительный интервал 95%: 0,2–7%). Авторами делается вывод о том, что, хотя частота ибупро-

фен-индуцированного бронхоспазма у детей с астмой и не столь высока, но требует повышенного внимания именно к этой группе пациентов при выборе препарат для купирования лихорадки или боли.

В отделении стационарозамещающих технологий Научного центра здоровья детей РАМН (директор — академик РАМН, д.м.н., профессор А.А. Баранов) за 7 лет проходили обследование и лечение более 6 000 детей с астмой, в том числе в сочетании с другими аллергическими болезнями (аллергическим ринитом, atopическим дерматитом, поллинозом, крапивницей и др.). В том числе 692 из них (в возрасте от 2 лет 7 мес до 17 лет 11 мес) развили обострение астмы и аллергии на фоне респираторных инфекций, протекавших с лихорадкой. Однако, учитывая имеющиеся в литературе данные о возможном развитии бронхоспазма, индуцированного НПВП, всем им при подъемах температуры выше $38,5^{\circ}\text{C}$ в качестве жаропонижающих средств назначались препараты парацетамола в возрастных дозировках длительностью 3–5 дней. Следует отметить, что лихорадка купирована у 87% пациентов в первые 3 дня. В целом родители отмечали хорошую переносимость препаратов парацетамола, особенно при применении перорально. Из нежелательных явлений у 17 детей (2,46%) отмечена тошнота и/или рвота, купировавшиеся самостоятельно в течение 2–3 ч после снижения температуры. Других побочных явлений и обострений сопутствующей аллергической патологии не отмечено.

Следует обратить внимание педиатров на особенности применения жаропонижающих средств у детей с астмой и аллергией с предпочтением при выборе лекарственных средств, отдаваемым препаратам парацетамола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iliff A., Lee V. Pulse rate, respiratory rate and body temperatures of children between two months and eighteen years of age // Child. Dev. — 1952. — № 23. — 238 p.
2. Bernheim H.A., Kluger M.J. Fever: Effect of drug-induced antipyresis on survival // Science. — 1976. — № 193. — 237 p.
3. Doran T.F., DeAngelis C., Baumgardner R.A. et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? // J. Pediatr. — 1989. — № 114. — 1045 p.
4. Stanley E.D., Jackson G.G., Panusarn C. et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection // JAMA. — 1975. — № 231. — 1248 p.
5. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
6. Brandts C.H., Ndjave M., Graninger W., Kremsner P.G. Effect of paracetamol on parasite clearance time in P. Falciparum malaria // Lancet. — 1997. — № 350. — P. 704–709.
7. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia. — Wiley, New York, 1982.
8. Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever // J. Pediatr. — 1970. — № 77. — 824 p.
9. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа

«Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.

10. Kramer M.S., Naimark L.E., Roberts-Brauer R. et al. Risk and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin // The Lancet. — 1991. — V. 9, № 337. — 591 p.
11. Kumar S. Drug linked to child death is still available in India // BMJ. — 2003. — № 326. — 70 p.
12. Kunal S. Use of nimesulide in Indian children must be stopped // BMJ. — 2003. — № 326. — 713 p.
13. Sarrell E.M., Wielunsky E., Cohen H.A. Antipyretic Treatment in Young Children With Fever. Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-blind Study // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2006. — № 160. — P. 197–202.
14. Erlewyn-Lajeunesse M.D.S., Coppens K., Chinnick P.J. et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever // J. Pediatr. — 2006. — № 148. — P. 11–18.
15. Titchen T., Cranswick N., Beggs S. Adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — V. 59, № 6. — P. 718–723.
16. Debley J.S., Carter E.R., Gibson R.L. et al. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study // J. Pediatr. — 2005. — № 147. — P. 233–238.

Н.И. Тайбулатов, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Способы коррекции дефицита кальция у детей

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА АКТУАЛЬНОМУ ВОПРОСУ ПЕДИАТРИИ, А ИМЕННО ДЕФИЦИТУ КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О СХЕМЕ НОРМАЛЬНОГО ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ. РАССМОТРЕНЫ ОСНОВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА, ТРЕБУЮЩИЕ ПРОВЕДЕНИЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ КАЛЬЦИЯ. АКЦЕНТ СДЕЛАН НА БОЛЕЗНИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, ТАК КАК НЕДОСТАТОЧНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА КАЛЬЦИЕМ, ФОСФОРОМ И ВИТАМИНАМИ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ СКАЗЫВАЕТСЯ НА СОСТОЯНИИ КОСТНОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ. ДАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС, ДЕТИ.

54

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) 134-03-92
Статья поступила 22.06.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Нормальный рост и развитие ребенка могут быть обеспечены полноценным питанием, которое способствует профилактике алиментарно-зависимых состояний. По статистическим данным за последнее десятилетие дети стали потреблять меньше продуктов, содержащих кальций, что приводит к его дефициту в организме [1].

По результатам Всероссийской диспансеризации число детей, имеющих патологию костно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата, увеличилось в 2 раза [2]. Уже в раннем возрасте появляются единичный кариес зубов, плоскостопие, снижение мышечного тонуса, что в последующем является основой развития множественного кариеса и нарушения осанки [3].

Формирование скелета происходит с периода внутриутробного развития и заканчивается к тридцатилетнему возрасту. По современным данным, критическими периодами для формирования генетически запрограммированного пика костной массы являются первые три года жизни ребенка и пубертатный период. Развитие остеопороза в трудоспособном возрасте в значительной степени связано с нарушением формирования и накопления костной массы у детей [3, 4].

Кальций является основным минералом человеческого скелета и самым распространенным катионом организма. Примерно 90–95% кальция находится в костной ткани, остальная часть кальция выполняет ряд важнейших функций, не связанных со скелетом. Он принимает участие в работе многих ферментных систем и реакций, в передаче нервного импульса и ответной реакции на него — мышечного сокращения и последующего расслабления [5].

N.I. Taybulatov, L.S. Namazova

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

Ways to correct calcium deficit among children

THE ARTICLE IS DEDICATED TO THE URGENT ISSUE OF THE PEDIATRICS — CALCIUM DEFICIT AMONG CHILDREN. THE AUTHORS PROVIDE MODERN DATA ON THE SCHEME OF THE NORMAL CALCIUM EXCHANGE IN THE HUMAN BODY. THEY ALSO REVIEW THE MAIN DISEASES RELATED TO THE DISORDERS OF THE PHOSPHORO-CALCIC METABOLISM, REQUIRING PROMPT PREVENTION AND TREATMENT BY CALCIUM-BASED MEDICATIONS. THE RESEARCHERS STRESS THE DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM, AS INSUFFICIENT CALCIUM, PHOSPHORUS AND VITAMINS SUPPLY OF THE CHILD'S BODY CHIEFLY EFFECTS THE STATE OF THE SKELETAL AND MUSCULAR TISSUE. THEY GIVE RECOMMENDATIONS HOW TO USE THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEX TO CORRECT CALCIUM DEFICIT.

KEY WORDS: CALCIUM DEFICIT, DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM, VITAMIN AND MINERAL COMPLEX, CHILDREN.

Ион кальция необходим для секреторной активности практически всех эндо- и экзокринных железистых клеток. Он также играет ключевую роль и в процессе гемокоагуляции, уменьшает проницаемость мембран клеток, снижает способность тканевых коллоидов связывать воду, активирует ферменты: актомиозин-АТФазу, лецитиназу, сукцинатдегидрогеназу и стабилизирует трипсин поджелудочной железы [5–7].

В 1970 г. Н. Rasmussen доказал, что ион кальция является «вторым» посредником (с участием или без участия кальмодулина), то есть веществом, опосредующим внутриклеточное действие пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов, не способных проникать через плазматическую мембрану клетки [7].

Подавляющее количество всего кальция содержится в костях (до 1 кг у молодых людей и 0,5 кг — у пожилых), из оставшегося кальция большая часть находится внутриклеточно и очень небольшое количество — внеклеточно. В сыворотке крови 50% кальция находится в свободном (ионизированном) состоянии, 40% связано с белком и 10% образует комплексы с фосфатом, цитратом, бикарбонатом и лактатом. Измерение уровня ионизированного кальция позволяет наиболее точно установить связь между появлением определенных патологических признаков и нарушением обмена кальция [5].

Костная ткань, пищеварительный тракт, почки, печень, кожа, щитовидная и паращитовидные железы являются главными органами, влияющими на уровень сывороточного кальция. В кишечнике всасывается в среднем 30% пищевого кальция (от 15 до 70% в зависимости от пищи и возраста), а выделяется до 800 мг в сут. Почки реабсорбируют 98% профильтрованного кальция. Поддерживают нормальный обмен кальция витамин D и два гормона: паратиреоидный гормон (ПТГ) и кальцитонин.

На синтез и секрецию витамина D оказывают большое влияние кожа, печень, почки и диета. Как известно, с пищей потребляется витамин D₂, а в коже синтезируется витамин D₃. В печени оба витамина гидроксилируются и образуются 25-гидроксивитамины D₂ и D₃ [7–12].

В митохондриях проксимальных почечных канальцев происходит вторичное гидроксилирование D₂ и D₃ с образованием 1,25-дигидроксивитамина D. Он увеличивает всасывание кальция в кишечнике и стимулирует резорбцию кости, что приводит к повышению уровня кальция в сыворотке. ПТГ вырабатывается в паращитовидных железах и вызывает повышение уровня кальция в сыворотке за счет следующих механизмов: стимуляции выхода кальция из костей (действуя на остеобласты, вызывает резорбцию кости); усиления реабсорбции кальция в почечных канальцах; увеличения синтеза 1,25-дигидроксивитамина D в почках [7–12].

ПТГ и 1,25-дигидроксивитамин D, действуя на остеобласты, способствуют нормальному образованию костной ткани. Противоположным влиянием обладает гормон щитовидной железы кальцитонин: он тор-

Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов



препарат кальция с фруктовыми вкусами,
разработанный специально для детей



Когда рекомендуется принимать таблетки Кальцинова?

- детям в период роста и развития
- детям, не употребляющим молока и молочных продуктов
- как дополнение к рациону питания для укрепления и защиты костей и зубов



Какая рекомендуется доза таблеток Кальцинова?

- дети от 2 до 4 лет:
 - 1 таблетка в сутки - профилактическая 2 - 3 таблетки в сутки - терапевтическая
 - дети от 4 лет: 2 таблетки в сутки - профилактическая, 4 - 5 таблеток в сутки - терапевтическая
- Таблетки Кальцинова имеют четыре фруктовых вкуса: малины, ананаса, черники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток
Регистр. свид. МЗ РФ П№015024/01-2003 от 19.06.2003

www.krka.ru

KRKA

мозит резорбцию кости, реабсорбцию кальция, фосфора в почках и снижает уровень кальция в сыворотке крови.

В норме взаимные влияния всех гормонов уравновешиваются и помогают поддерживать физиологические величины сывороточного кальция, сохранять внутренний гомеостаз организма. При нарушении механизма регуляции, избытке или недостатке какого-либо из гормонов могут возникать различные заболевания и патологические состояния, связанные с изменением содержания кальция в клетках и тканях [7–12].

Есть целый ряд заболеваний, при которых потребность в кальции увеличивается [13, 14]. Некоторые заболевания печени, почек могут приводить к снижению синтеза 1,25-дигидроксивитамина D и уменьшению из-за этого всасывания кальция в кишечнике. Гипопаратиреоз (недостаточность функции паращитовидных желез) сопровождается потерей кальция и развитием гипокальциемии. Гипомагниемия часто вызывает снижение уровня кальция в крови. При уменьшении уровня кальция в крови включаются регуляторные механизмы, которые направлены на поддержание физиологической концентрации кальция. Если недостаточность кальция длительная, возможно истощение компенсаторных реакций и развитие болезни [12–14].

При дефиците кальция ухудшается структура зубов и костей. Как уже было сказано, кальций — один из основных структурных элементов кости, именно за счет соединений кальция кости человека обладают необходимой прочностью, что позволяет им выдерживать значительные динамические и статические нагрузки. Особенно опасен дефицит кальция у детей и подростков, поскольку именно в этом возрасте формируется необходимая (пиковая) костная масса, определяющая прочность кости. Нормальный рост кости нуждается в адекватном возрасту поступлении минералов, в первую очередь кальция [14].

При обеднении кальцием костей может развиваться такое тяжелое заболевание, как остеопороз, когда механическая прочность костей уменьшается, могут появиться боли в костях и переломы от небольших нагрузок («патологические» переломы). Остеопороз часто развивается у детей и подростков, находящихся длительно в состоянии иммобилизации при лечении травматических переломов (системный при компрессионных переломах позвонков, локальный при сложных переломах конечностей). В основе остеопороза от обездвиживания лежат процессы убыли костной массы, а не деминерализации. Причем потеря костной массы преобладает в сегментах, испытывающих большую нагрузку, и сопровождается болями [3, 4, 15].

Также существует группа ортопедических заболеваний — остеохондропатий — в основе лечения которых лежит длительный период обездвиживания (2–5 лет). Более того, в развитии остеохондропатий решающую роль играет нарушение минерального обмена, а именно кальция и фосфора, что связано с дефектом гистогенеза клеток-предшественников остеобластов за счет наследственного изменения рецепторов кле-

ток и продукции ростстимулирующих факторов. В данную группу объединены заболевания костей и хрящей у детей и подростков, характеризующиеся своеобразным изменением апофизов, губчатого вещества коротких и длинных трубчатых костей, возникающие на гиповаскулярной основе. Провоцировать же развитие этот процесса могут различные факторы: при болезни Легга–Кальве–Пертеса — это травма, при кифозе Шеермана–Мау — бурный подростковый рост костной ткани, а при остеохондропатии бугристости большеберцовой кости (болезнь Осгуда–Шлаттера) — чрезмерные физические нагрузки на нижние конечности [14, 15].

Механизмы развития заболевания могут различаться, но всегда огромное значение имеет адекватное поступление кальция и фосфора в организм. При более углубленном изучении данных заболеваний выявляется нарушение белкового, жирового, углеводного, гормонального и витаминного обмена, т.е. в схемах лечения всегда присутствуют кальций и фосфор и поливитаминные препараты, содержащие витамины A, B, C и D [3, 4].

Обязательного назначения данных минералов и витаминов требует профилактика и лечение больных с рахитическими деформациями. Среди всех первичных ортопедических больных поликлиники они составляют 2–3%. На стационарное оперативное лечение направляются лишь 15% от их общего количества, остальные же получают консервативное лечение. Рахит является D-гиповитаминозной хондродистрофией. Это системное заболевание с преимущественным поражением костной и мышечной ткани вследствие эндогенного или экзогенного дефицита витамина D и его метаболитов с последующим нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Дистрофия костей и хрящевой ткани, мышечная слабость, общее отставание в соматическом развитии являются причиной различных искривлений и деформаций, затрагивающих как конечности, грудную клетку, череп, так и позвоночник. Конечности подвергаются значительным изменениям в связи с большой функциональной нагрузкой. Деформации верхних конечностей выражены нерезко, состоят в утолщении метафизарных областей дистального конца предплечья и рахитическом искривлении костей предплечья, разболтанности в лучезапястном и локтевом суставах с рекурвациями. Искривление нижних конечностей при рахите проявляется с началом стояния и ходьбы ребенка и отличается как по форме, так и по степени. Патологической основой искривления являются размягченные кости и ослабленные мышцы, а в связи с этим и гипермобильные суставы. Наиболее типичны для рахита деформации нижних конечностей по типу вальгусных и варусных отклонений (*crura vara et valga rachitica*), к которым при выраженном процессе присоединяется и варусное искривление шейки бедра: вместо нормального тупого угла 125–130° между шейкой и осью диафиза бедра отмечается уменьшение угла до 90° и меньше, вследствие чего формируется патологическая «утиная походка» [14–17].

Перечисленные рахитические деформации имеют двусторонний характер, однако интенсивность их может быть неодинакова: иногда на одной ноге наблюдается варизация, а на другой — вальгизация. Последствиями рахита также являются рахитический дорсолюмбальный кифоз, рахитическая плоская стопа. Указанные деформации обычно достигают значительной степени к 2–3 годам, чем и объясняется наиболее частое обращение родителей к ортопеду в это время [14–17].

Человек получает кальций с пищей, суточная потребность в кальции составляет 1000–1500 мг, здоровым взрослым рекомендуется потребление 800–1200 мг кальция в день. Наибольшее количество кальция содержится в молочных и кисломолочных продуктах. Потребность в этом макроэлементе увеличивается в период беременности, лактации, во время «ростового скачка» у подростков, в климактерии, при некоторых болезнях. В случае недостаточного поступления с пищей организм «забирает» дефицитный элемент из «депо» кальция — костной ткани. Поэтому очень важно обеспечить достаточное потребление кальция, особенно в критические периоды жизни [3].

Необходимо учитывать, что реальное потребление кальция с пищей в последние годы снижается. В США оно уменьшилось с 840 мг в 1977 г. до 634 мг в 1992 г. Особенно тревожной оказалась ситуация среди девушек 15–18 лет, у которых поступление кальция с пищей составило 602 мг в день, и только 2% лиц из этой группы получали достаточное количество кальция [3, 4]. Следует отметить, что именно среди молодежи

наиболее распространено употребление таких напитков, как пепси-кола и кока-кола, содержащие много фосфора, который снижает усвоение кальция.

У половины детей в России недостаточное суточное потребление минерала приближается к 50%. Сегодня разработаны пероральные и парентеральные препараты, которые широко используются для восполнения дефицита кальция. Естественно, что в амбулаторной практике чаще обращаются к пероральным формам. Удачным является сочетание в одном препарате солей кальция и витамина D, что улучшает усвоение макроэлемента. Например, препарат «Кальцинова» (KRKA, Словения) является комбинацией кальция (100 мг) и фосфора с витамином D₂ (D₃), аскорбиновой кислотой, пиридоксином и ретинолом и может с успехом применяться с целью профилактики дефицита кальция и витаминов. Целесообразен прием 2–4 таблеток в день в зависимости от возраста и сбалансированности питания. Препарат «Кальцинова» рекомендован ведущими специалистами Союза педиатров России.

Также, в большинстве схем лечения ортопедических заболеваний, данный препарат может назначаться в качестве патогенетической и заместительной терапии. Клинический опыт показывает, что данное сочетание минералов и витаминной группы оказывает выраженный положительный эффект особенно при лечении остеохондропатий, рахитических деформаций опорно-двигательного аппарата, гипермобильности суставов. Дозировку и схему приема «Кальциновы» в этом случае определяет лечащий врач под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зелинская Д.И., Ладодо К.С., Конь И.Я. Организация питания детей в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 6. — С. 6–9.
2. Санникова Н.И., Стенникова О.В. Современные возможности диетотерапии для профилактики и коррекции дефицита кальция у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 29–34.
3. Коровина Н.А., Творогова Т.М. и др. Остеопороз у детей: учебное пособие. — М., 2002. — 50 с.
4. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М., 2000. — 196 с.
5. Клаттер У. Нарушения минерального обмена и костного метаболизма // Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Под ред. М. Вудли и А. Уэлан. — М.: Практика, 1995. — С. 502–601.
6. Brown E.M., Chen C.J. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion // Bone Miner. — 1989. — № 5. — 249 p.
7. Coe F.L., Favrus M.J. Disorders of Bone and Mineral Metabolism // New York: Raven. — 1992. — 178 p.
8. Econs M.J. et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13 // — J. Clin. Invest. — 1997. — № 100. — 2653 p.
9. Mundy G.R. Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia (2nd ed) // London.: Martin Dunitz, 1990. — 1 p.
10. Pak C.Y.C. Metabolic bone disease // Semin. Nephrol. — 1992. — № 12. — 77 p.
11. Pollak M.R. et al. Three inherited disorders of calcium sensing Medicine. — Baltimore, 1996. — V. 75. — 115 p.
12. Potts J.T. et al. (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // J. Bone. Miner. Res. — 1991.
13. Schipani E. et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia // N. Eng. J. Med. — 1996. — V. 335. — 708 p.
14. Волков М.В., Тер-Егизаров Г.М. Ортопедия и травматология детского возраста. — М.: Медицина, 1983. — 361 с.
15. Ревелл П.А. Патология кости. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1993. — С. 23–24.
16. Травматология и ортопедия / руководство для врачей / Под ред. Ю.Г. Шапошниковой — М.: Медицина, 1997. — С. 503–504.
17. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. — М.: Медицина. — 1964. — 237 с.

А.В. Камаев, Д.С. Коростовцев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрав

Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы разной степени тяжести

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ РАСТЕТ, ДОКАЗАНА ЕЕ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. ЭТИМ ОБУСЛОВЛЕН, В ТОМ ЧИСЛЕ, И НЕПОЛНЫЙ ОТВЕТ НА ТРАДИЦИОННЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛЕНИЯ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ ПРИ АСТМЕ УЧАСТВУЮТ ДЕСЯТКИ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИАТОРОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ КОМПЛЕКС ЛЕЙКОТРИЕНОВ C_4 , D_4 И E_4 , ВЫЗЫВАЮЩИЙ СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ БРОНХОВ. СРЕДИ ВСЕХ ИССЛЕДОВАННЫХ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОДАЖИ В РФ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ ТОЛЬКО ЗАФИРЛУКАСТ И МОНТЕЛУКАСТ. МОНТЕЛУКАСТ РЕКОМЕНДОВАН ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ СТЕПЕНЯХ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И КАК СРЕДСТВО УСИЛЕНИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ, И КАК ПРЕПАРАТ МОНОТЕРАПИИ, ЧТО ОСНОВАНО НА ДАННЫХ МНОГОЧИСЛЕННЫХ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, В ЧАСТНОСТИ МОНТЕЛУКАСТА, МОЖЕТ СТАТЬ АЛЬТЕРНАТИВОЙ ИНГАЛЯЦИОННЫМ СРЕДСТВАМ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ДИСЦИПЛИНОЙ И ПЛОХОЙ ТЕХНИКОЙ ИНГАЛЯЦИЙ (ДЕТИ, ПАЦИЕНТЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ДР.). ПРИМЕНЕНИЕ МОНТЕЛУКАСТА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ ВАЖНО ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПОЛИПРАГМАЗИИ И ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АСТМЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ, АНТИЛЕЙКОТРИЕНЫ.

58

Контактная информация:

Камаев Андрей Вячеславович,
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры аллергологии
и клинической фармакологии
факультета повышения квалификации
и переподготовки врачей
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 274-09-90
Статья поступила 22.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Бронхиальная астма (БА) — распространенное хроническое заболевание пациентов разного возраста, у некоторых протекающее тяжело и даже становящееся причиной смерти. Особенность БА в том, что потенциальное большинство пациентов могут контролировать течение болезни, но в условиях практического здравоохранения многие больные ограничены в повседневной деятельности, а иногда и в самообслуживании. Бурный рост распространенности БА в последние десятилетия некоторые ученые сравнивают с эпидемией и связывают с нарастающей «вестернизацией» образа жизни, перемещением значительного числа жителей в города, изменением инфекционно-паразитарной нагрузки и традиционных схем питания, в том числе в раннем детском возрасте [1]. По совокупности прямых (экстренная медицинская помощь, госпитализации, медикаменты) и непрямых (пропуски занятий, оплата нетрудоспособности самих пациентов или их родителей и др.) затрат это заболевание относится к группе лидеров в РФ и большинстве развитых стран [2, 3]. Так, в США средне-годовые расходы государства, связанные с лечением астмы, достигают 6 млрд долларов [4].

С точки зрения современных представлений БА у детей, — это хроническое иммунное воспаление дыхательных путей, сопровождающееся бронхиальной гиперреактивностью к различным стимулам, основным проявлением которой является обратимая бронхиальная обструкция [2, 3]. Сегодня в российской педиатрии сформирован единый подход к проблеме БА, основанный на рекомен-

A.V. Kamayev, D.S. Korostovtsev

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Ministry of Public Health of the Russian Federation

Montelukast application in treatment for bronchial asthma of various severity

OCCURRENCE OF BRONCHIAL ASTHMA IS GROWING. THE EXPERTS HAVE PROVED ITS GENETIC AND CLINICAL HETEROGENEITY. THIS IS WHAT ALSO CALLS FORTH INCOMPLETE RESPONSE TO THE CONVENTIONAL ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS. DURING ASTHMA, DOZENS OF VARIOUS MEDIATORS TAKE AN ACTIVE PART IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATION IN THE RESPIRATORY PASSAGES, INCLUDING A SET OF C_4 , D_4 AND E_4 LEUKOTRIENES, WHICH CAUSES CONTRACTIONS OF THE BRONCHI PLAIN MUSCLES. AMONG ALL THE ANTI-LEUKOTRIENE MEDICATIONS EVER STUDIED FOR THE SALES IN THE RUSSIAN FEDERATION, THE FEDERAL AGENCIES APPROVED OF AND REGISTERED ZAFIRLUKAST AND MONTELUKAST ONLY. MONTELUKAST IS RECOMMENDED IN TREATMENT FOR BRONCHIAL ASTHMA OF ALL THE SEVERITY LEVELS, AS WELL AS BOTH AS A MEDICATION TO ENHANCE THE BASIC THERAPY AND A MEDICATION FOR MONOTHERAPY, WHICH IS THANKS TO THE DATA FROM A HANDFUL OF MULTICENTERED, DOUBLE, BLIND, PLACEBO, CONTROLLED STUDIES. THE APPLICATION OF THE PERORAL MEDICATIONS, MONTELUKAST IN PARTICULAR, MAY BE A GOOD ALTERNATIVE TO THE INHALANT MEDICATIONS USED AMONG THE PATIENTS WITH POOR DISCIPLINE AND INHALATION TECHNIQUES (CHILDREN, AGED PATIENTS AND ETC.). WHEN WE SPEAK OF ALLERGIC RHINITIS, MONTELUKAST APPLICATION IS ESSENTIAL TO EXCLUDE POLYPRAGMASY, AS WELL AS FOR THE INITIAL ASTHMA PREVENTION.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN, TREATMENT, ANTI-LEUKOTRIENES.

дациях программ GINA (2002, 2006) и «Бронхиальная астма у детей» (1997, 2006) [2, 3]. Его основными характеристиками можно назвать стремление индивидуализировать работу с больными, уменьшить количество обострений и сократить стационарную помощь пациентам с БА за счет профилактики обострений. При этом профилактикой обострений служат, в первую очередь, ограничение контакта с аллергенами и неспецифическими факторами (триггерами), образовательная работа с пациентами и членами их семей, по показаниям — иммунотерапия, а также регулярное применение противовоспалительных препаратов — так называемая «базисная» терапия [5, 3].

Современный арсенал противовоспалительных средств, используемых при БА, включает препараты кромогликата и недокромила натрия («кромоны»), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и глюкокортикостероиды для системного применения, анти-IgE антитела и антилейкотриеновые препараты. Описан также минимальный противовоспалительный эффект β_2 -агонистов длительного действия и пролонгированных теофиллинов, однако эти препараты не могут применяться в качестве монотерапии, а только в сочетании с иГКС. Для каждой из этих групп лекарств существуют четкие ограничения в применении, связанные, в основном, со степенью тяжести БА, применимостью способа доставки и значением возможных побочных эффектов для конкретного пациента. Особую группу противовоспалительных средств представляет относительно молодой класс веществ — антилейкотриеновые препараты, которые рекомендованы к использованию в качестве самостоятельной или усиливающей терапии при любой степени тяжести БА и в большинстве возрастных групп [3].

БА является фенотипически и генетически гетерогенным заболеванием; по существующим данным, особенно ярко эта гетерогенность проявляется в группе тяжелой и трудно контролируемой астмы [6]. В настоящее время определено известно о влиянии более чем 30 генов-кандидатов на возможное развитие БА [7]. Более четкое понимание генетических механизмов патогенеза астмы может помочь прогнозировать и останавливать прогрессирование заболевания. Однако уже сегодня понятно, что такое патогенетическое разнообразие требует высокой индивидуализации терапии, применения противовоспалительных средств, блокирующих иные пути воспаления, в частности, неконтролируемые иГКС.

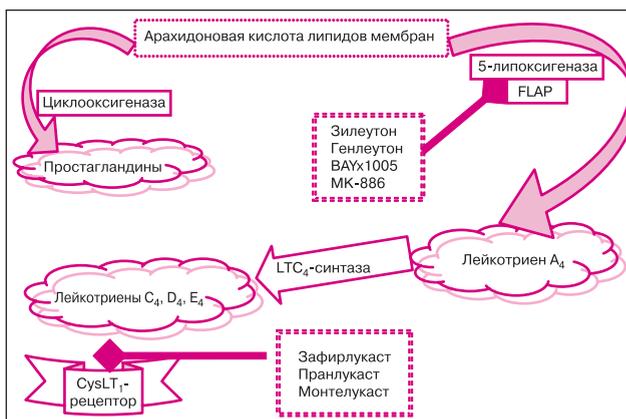
Установлено, что в патогенезе воспаления в дыхательных путях при астме участвуют десятки различных медиаторов. При этом они могут обладать сходными биологическими эффектами; часто одни медиаторы обеспечивают быстрое начало клинического проявления воспаления (бронхоспазма, гиперсекреции и др.), а другие — длительное его сохранение. Еще в 1938 г. из легочной ткани получена смесь веществ, которую позже Kellaway и Trethewie назвали медленно реагирующей субстанцией анафилаксии (МРС А) [8]. С развитием биохимии и молекулярной биологии стало понятно, что МРСА — это комплекс лейкотриенов, особых продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Эта кислота входит в состав липидов мембран всех клеток организма человека и может разлагаться различными ферментами. При аллергическом воспалении в тучных клетках, эозинофилах, макрофагах, Т лимфоцитах и нейтрофилах дыхательных путей больного БА главным ферментом метаболизма арахидоновой кислоты является 5-липоксигеназа. Показано, что синтез лейкотриенов активируется как неспецифический механизм при контакте организма и с аллергенами, и с поллютантами, и после охлаждения дыхательных путей или физических упражнений [9]. Для реализации биологических эффектов на клеточном уровне лей-

котриены должны соединиться с мембранными рецепторами, которые бывают двух типов. Для трахеи, бронхов и легочной ткани это рецептор CysLT₁, активация которого приводит к бронхоспазму, экссудации плазмы гиперсекреции слизи, привлечению эозинофилов и пролиферации гладкомышечных клеток. Существенно, что комплекс лейкотриенов C₄, D₄ и E₄ индуцирует устойчивое сокращение гладких мышц, не вызывая тахифилаксии, поэтому в организме больного эффект однократного воздействия МРСА может сохраняться длительное время. Применительно к БА такой механизм действия может быть существенным как при терапевтически резистентных обострениях, так и в ремоделировании бронхиальной стенки [10].

На сегодняшний день предложено несколько групп препаратов, блокирующих активность лейкотриенов на различных уровнях, их биохимические точки приложения показаны на рисунке. Одной из первых была создана группа веществ антагонистов белка, активирующего 5-липоксигеназу. Эти вещества (BAYx1005, МК-886) были нестабильными, а в экспериментах на животных продемонстрировали выраженную токсичность, поэтому на их основе не были созданы фармакологические препараты. Другая группа веществ является прямыми ингибиторами 5-липоксигеназы. На их основе были созданы лекарственные средства, например, zileuton, зарегистрированный в США. Однако этот препарат не был зарегистрирован в РФ. Данные о выраженности терапевтического эффекта zileutona и его аналогов в отношении БА противоречивы. В одном из исследований применение zileutona достоверно чаще, чем в группе плацебо, провоцировало повышение активности печеночных трансаминаз [11]. Однако наиболее перспективной считается группа антагонистов CysLT₁-рецепторов (монтелукаст, верлукаст, зафирлукаст, циналукаст, пранлукаст). Среди всех исследованных антилейкотриеновых препаратов для продажи в РФ зарегистрированы только зафирлукаст и монтелукаст (Сингуляр, Мерк Шарп и Доум Идеа Инк, Швейцария).

Как показывают результаты крупных клинических исследований, даже применяя иГКС и длительно действующие β_2 -агонисты в строгом соответствии с современными клиническими рекомендациями, достичь полного успеха в лечении БА удается не у всех больных. Так, среди больных, получавших комбинированную терапию с высокими дозами иГКС в течение года, 34% перенесли хотя бы одно тяжелое обострение БА [12]. В другом крупном международном исследовании, включавшем более 3 000 пациентов, полного контроля над симптомами БА удалось добиться менее чем у половины больных, а у некоторых пациентов симптомы сохранялись, несмотря на максимально возможную терапию [13]. Впервые рекомендации по применению монтелу-

Рис. Метаболизм арахидоновой кислоты и биологические эффекты антилейкотриеновых препаратов



каста появились в 1997 г., и именно пациенты с тяжелой трудно контролируемой БА традиционно рассматривались в качестве основной группы больных, которым показано назначение антилейкотриеновых препаратов в качестве средств усиления базисной терапии [14]. Однако уже с 2000 г. монтелукаст активно исследуется при легком течении БА, и к сегодняшнему дню он рекомендован для применения при всех степенях тяжести БА и как средство усиления базисной терапии, и как препарат монотерапии [3].

В строгом соответствии с современной концепцией доказательной медицины, рекомендации по применению монтелукаста основываются на многочисленных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях, рассматриваемых в различных обзорах [15]. Эти работы позволяют отнести рекомендации по эффективности монтелукаста при БА к категории «А», мы приведем наиболее значимые из них. Так, в исследовании группы взрослых пациентов со среднетяжелой БА показано, что прием монтелукаста 10 мг однократно в течение 12 нед в качестве монотерапии приводит к достоверному снижению выраженности дневных и ночных симптомов БА, уменьшению потребности в β_2 -агонистах и частоты обострений БА [16]. Аналогичные данные получены и у больных легкой БА; кроме того, показано, что монтелукаст также улучшал качество жизни у этих пациентов, а прекращение лечения по окончании 8–12-недельного курса не сопровождалось развитием синдрома отмены [17].

В исследованиях на культурах клеток и в экспериментах на животных были подтверждены ожидаемые противовоспалительные свойства монтелукаста. Но для клинической практики особенно важны клиничко-морфологические результаты использования монтелукаста у реальных пациентов с БА. Эти результаты стали дополнительными доказательствами противовоспалительной активности монтелукаста: например, в исследовании Pizzichini et al. показано, что в результате 4-недельного лечения монтелукастом больных легкой астмой наблюдалось достоверное снижение содержания эозинофилов в индуцированной мокроте и периферической крови [18].

Полученные результаты особенно важны в свете изменившихся представлений об эффективности препаратов кромогликата и недокромила натрия и их месте в лечении БА. В связи с противоречивыми данными об их противовоспалительной активности и клинической эффективности, фактически, в последней редакции международных рекомендаций по лечению БА показания к назначению кромонов при легкой и среднетяжелой БА существенно сокращены [3]. Сегодня их назначение возможно пациентам с легкой персистирующей БА. При отсутствии эффекта в течение 6–8 нед назначается иГКС.

Традиционно пик научного поиска и максимум клинического внимания сосредоточен на тяжелых (особенно трудно контролируемых) и среднетяжелых формах БА. В то же время из эпидемиологических исследований и согласно закономерностям развития любого хронического мультифакториального заболевания известно, что в популяции до 70% составляют пациенты с легкими формами заболевания. Для БА это тем более актуально, что при отсутствии терапии возможно утяжеление течения заболевания и расширение спектра сенсibilизации в результате рецидивов обострений [3]. То есть не леченный или пролеченный недостаточно эффективно больной с легкой персистирующей формой БА с течением времени рискует приобрести среднетяжелое или даже тяжелое течение заболевания.

При БА основным способом доставки лекарственных препаратов считается ингаляционный путь введения. Однако такой метод требует тщательного, иногда повторного обуче-

ния пациентов, а неправильная техника ингаляции существенно снижает эффективность лечения [19]. Предложено несколько способов повышения эффективности терапии при БА: использование небулайзеров, спейсеров при применении дозированных аэрозольных ингаляторов, порошковые ингаляторы или специальные формы ингаляторов, активируемые вдохом пациента. Однако у ряда пациентов, в частности, у младших детей, подростков, пожилых или неврологических больных, а также у пациентов без должной мотивации (например, при легком течении БА), они не всегда применимы. По нашим собственным данным, количество пациентов с низким комплаенсом (19,2%) существенно больше среди пациентов с легким персистирующим течением БА, чем в группе пациентов с тяжелым течением астмы [20]. Основным нарушением при этом является нерегулярность приема препаратов и качество ингаляции.

Эти проблемы призваны решить пероральные формы противовоспалительных препаратов, предназначенные для приема один раз в сутки, например, такие, в которых выпускается монтелукаст (таблетки, жевательные таблетки, суспензии). Специально выполненные исследования показали, что энтеральный путь введения лекарств по сравнению с ингаляционным повышает правильность выполнения пациентами врачебных назначений до 80% [21]. Поэтому некоторые исследователи рассматривают антилейкотриеновые препараты в качестве альтернативы ингаляционным средствам у больных с низкой дисциплиной и плохой техникой ингаляций (дети, пациенты пожилого возраста и др.). Известно, что пациенты предпочитают более редкий прием препаратов, и здесь преимущество Сингуляра, рекомендованного для приема 1 раз в день, очевидно. В педиатрической практике клиническая эффективность терапии антилейкотриеновыми препаратами была показана при всех степенях тяжести БА. В частности, в серии работ монтелукаст применялся либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с флутиказоном [22–24]. Доказано достоверное снижение числа обострений, уменьшение потребности в β_2 -агонистах, а в случае комбинированной терапии — снижение дозы иГКС, необходимого для контроля над симптомами БА. Отмечено сохранение эффекта в виде ослабления реакции дыхательных путей на холодный воздух на протяжении 10 дней после завершения 3-месячного курса монтелукаста [15]. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование синтеза лейкотриенов может уменьшить гиперреактивность дыхательных путей за счет ослабления воспалительной реакции. Из других противоастматических препаратов свойством сохранять эффект после окончания курса терапии обладают только кортикостероиды.

Исключительным показанием к назначению монтелукаста, как и других антилейкотриеновых препаратов, являются случаи «аспириновой» астмы, то есть непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВС). Эта форма патологии не характерна для педиатрической практики, но изредка может встречаться у подростков в форме триады: полипоз носа, рецидивирующие бронхиальные обструкции и непереносимость аспирина. Молекулярный механизм этого заболевания связан с блокадой НСПВС фермента циклооксигеназы и избыточным накоплением продуктов альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, лейкотриенов. В такой ситуации монтелукаст молекулярно является наиболее избирательным и специализированным лекарством, а, следовательно, клинически — препаратом выбора [10].

С 2007 г. официально зарегистрированным показанием к применению монтелукаста является и аллергический ринит [25]. Это тем более актуально, что в детской практике аллергический ринит в структуре так называемого «атопичес-

КОНТРОЛЬ АСТМЫ / ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}



**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}**
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}

Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. *Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.* Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. *Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.* Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whear.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

кого марша» может выступать в качестве предшествующей стадии БА. Раннее длительное применение препарата с доказанной противовоспалительной противоастматической активностью может стать важным элементом профилактики БА у предрасположенных детей. В этой связи особенно актуальны формы монтелукаста для применения у детей 2–5 лет (жевательные таблетки 4 мг и гранулы), к сожалению, пока не зарегистрированные в России. У старших пациентов, уже страдающих астмой, и аллергическим ринитом, применение монтелукаста позволит избежать полипрагмазии. Кроме того, адекватный контроль аллергического воспаления в носовой полости часто позволяет лучше контролировать и симптомы основного заболевания [3]. Сложные молекулярные механизмы, в работу которых вмешивается монтелукаст, специфичны именно для аллергической формы воспаления. Этим объясняется высокая избирательность его действия и высокий уровень безопасности. Все проведенные клинические испытания показывают, что профиль и частота побочных эффектов, отмечавшихся у взрослых и детей, получавших монтелукаст, аналогичны группе плацебо. Показано снижение не только частоты обострений БА, но и вирусных инфекций без обострения БА среди пациентов 2–5 лет, получавших монтелукаст в течение 12 нед [26]. Этот факт можно связать с более эффективной работой собственных механизмов неспецифической защиты дыхательной системы при условии отсутствия постоянного аллергического воспаления; известно, что пациенты с контролируемым течением БА реже переносят эпизоды острых респираторных инфекций, чем дети с неконтролируемым течением заболевания. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии им-

муносупрессивного действия и о высокой селективности антагонистических эффектов монтелукаста.

Почти десять лет распространения препарата по всему миру можно рассматривать в качестве огромной базы клинических случаев использования монтелукаста при БА курсами разной продолжительности. За все это время у представителей различных этнических групп не было зарегистрировано случаев доказанных серьезных нежелательных эффектов, связанных с монтелукастом. В ряде стран Евросоюза (в частности, в Эстонии) монтелукаст включен в перечень препаратов базисной терапии, бесплатно предоставляемых пациентам, страдающим БА, по назначению врача. В России пока широкое применение препарата ограничивают экономические причины и малая информированность практических врачей о достоинствах этого представителя нового класса противоастматических противовоспалительных лекарственных средств.

Таким образом, монтелукаст — ингибитор CysLT₁-рецепторов, связывающих лейкотриены C₄, D₄ и E₄, которые участвуют в формировании аллергического воспаления, клинически проявляющегося симптомами приступов БА. Этот препарат обладает доказанной противовоспалительной активностью и может использоваться при любой степени тяжести БА либо в качестве монотерапии, либо как средство усиления действия ИГКС или комбинированных препаратов. Его следует применять и при назначении стартовой терапии для легкого течения БА, и в качестве компонента комбинированных схем для снижения дозы ИГКС и улучшения контроля над симптомами при более тяжелых формах БА. Сингуляр отличают удобство применения и практически полное отсутствие побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. — 2004. — V. 59, № 5. — P. 469–478.
- «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Национальная программа. Второе издание. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2006. — 100 с.
- [GINA, 2006...] Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М.: Атмосфера, 2006. — 103 с.
- Smith D.H., Malone D.C., Lawson K.A., Okamoto L.J., Battista C., Saunders W.B. A national estimate of the economic costs of asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — № 156. — P. 787–793.
- Каганов С.Ю. Педиатрические проблемы астмологии. В кн.: Бронхиальная астма / Под ред. Чучалина А.Г. — М.: Агар, 1997. — Т. 2. — С. 160–182.
- Xu J., Meyers D., Ober C. et al. Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma-susceptibility loci in three U.S. populations: collaborative study on the genetics of asthma // *Am. J. Human Genetics*. — 2001. — V. 68, Issue 6. — P. 1437–1447.
- Holloway J.W., Beghe B., Holgate S.T. The genetic basis of atopic asthma // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — V. 29 — P. 1023–1032.
- Kellaway C.H., Trethewey E.R. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis // *Q. J. Exp. Physiol.* — 1940. — V. 30. — P. 121–145.
- Henderson W.R. // *Ann. Allergy*. — 1994. — V. 72. — P. 272–278.
- Общая аллергология / Под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб: «Нордмед-Издат», 2001. — Т. 1. — 656 с.
- Chapman K.R., Friedman B.S., Shingo S., Heyse J. et al. The efficacy of an oral inhibitor of leukotriene synthesis (MK-0591) in asthmatics treated with inhaled steroids // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — V. 149. — P. 215 p.
- Pauwels R. et al. // *N. Eng. J. Med.* — 1997. — V. 337, № 20. — 1405 p.
- Bateman E.D. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — V. 170. — 836 p.
- O'Byrne P.M., Israel E., Drazen J.M. Antileukotrienes in the treatment of asthma // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — V. 127, № 6. — P. 472–480.
- Ducharme F.M. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence // *BMJ*. — 2002. — V. 324, № 7353. — 1545 p.
- Knorr B., Maltz J., Bernstein J.A. et al. // *JAMA*. — 1998. — V. 279. — P. 1181–1186.
- Reiss T.F., Chervinsky P., Dokhorn R. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158. — P. 1213–1220.
- Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. // *Eur. Respir. J.* — 1999. — V. 14, № 1. — P. 12–18.
- Dolovich M.B., Arens R.C., Hess D.R. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy and Immunology. — *Chest*. — 2005. — V. 127. — P. 335–371.
- Камаев А.В. Клинические проблемы тяжести обострений и инвалидизации детей с бронхиальной астмой в крупном промышленном городе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2005. — 24 с.
- Kelloway J.S., Wiatt R.A., Adlis S.A. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158. — P. 1213–1220.
- Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L. et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study // *Pediatrics* — 2005. — V. 116, № 2. — P. 360–369.
- Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G. et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 133, № 3. — P. 424–428.
- Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — V. 115, № 2. — P. 233–242.
- Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата Сингуляр® / Singulair® Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды. Ред. от 08.08.07.
- Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — V. 171, № 4. — P. 315–322.

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Омализумаб в лечении аллергических болезней

ОМАЛИЗУМАБ, ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ОСНОВОЙ КОТОРОГО ЯВЛЯЮТСЯ РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ИММУНОГЛОБУЛИНУ Е, ОТКРЫВАЕТ УНИКАЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ. ЭТО СРЕДСТВО ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕ IgE ЕЩЕ ДО ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ. В НЕДАВНЕМ ПРОШЛОМ ОМАЛИЗУМАБ БЫЛ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ СТЕПЕНЬЮ КОНТРОЛЯ НАД ЕЕ ТЕЧЕНИЕМ. СЕГОДНЯ ИЗУЧАЕТСЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОМАЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ ЦЕЛОГО РЯДА ДРУГИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ, ПОСКОЛЬКУ ЕГО СПОСОБНОСТЬЮ ЯВЛЯЕТСЯ ПОДАВЛЕНИЕ ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ IgE. В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЕТСЯ СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-IgE-АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С АТОПИЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОМАЛИЗУМАБ, АНТИ-IgE-АНТИТЕЛА, ИММУНОГЛОБУЛИН Е, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог отделения
диагностики и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН,
доцент кафедры аллергологии
и клинической иммунологии ФППО
педиатров ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 24.06.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

За время, прошедшее с открытия иммуноглобулина Е (IgE) в конце 1960-х годов, была детально изучена его роль в качестве центральной молекулы аллергических реакций немедленного типа. В основе различных клинических проявлений атопических болезней лежит освобождение воспалительных медиаторов в результате взаимодействия связанного с рецепторами тучных клеток и базофилов иммуноглобулина Е с иницирующим аллергеном. Создание омализумаба (анти-IgE-антитела, первоначально rhuMab-E25), препарата человеческих рекомбинантных моноклональных антител против иммуноглобулина Е, потенциально определило возможность вмешательства в развитие аллергического ответа на уровне эффекторной фазы.

Предположение, что воспрепятствование взаимодействию между IgE и его рецепторами может иметь терапевтический эффект, возникло вскоре после открытия роли IgE в аллергической сенсibilизации. Одной из первых стала обсуждаться терапевтическая стратегия, заключающаяся в снижении уровня циркулирующих IgE при помощи анти-IgE-антител с последующим уменьшением числа молекул IgE на поверхности клеток. Первоначальный энтузиазм стал спадать после осознания возможности перекрестного реагирования анти-IgE-антител с IgE-рецепторами на базофилах и тучных клетках, что могло бы запускать анафилаксию. Кроме того, появились данные, что предотвратить IgE-опосредованную активацию клеток возможно лишь при существенном снижении числа специфических молекул IgE до очень низких значений (в некоторых случаях до 100–200 молекул). Учитывая тот факт, что базофил, или тучная клетка, может нести на поверхности до 400 000 молекул IgE, добиться необходимого снижения экспрессии последнего очень трудно. Идентификация участков связывания молекул IgE с их высоко- и низкоаффинными рецепторами FcεRI и FcεRII привела к созданию моноклональных антител,

T.V. Kulichenko

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

Omalizumab in treatment for allergies

OMALIZUMAB, WHOSE ACTIVE BASIS IS RECOMBINANT, HUMAN, MONOCLONAL ANTIBODIES TO IGE, GIVES A UNIQUE THERAPEUTIC FIELD IN TREATMENT FOR ALLERGIES. THE PRESENT MEDICATION CONSTITUTES NEUTRALIZING ANTIBODIES, CONNECTING IGE EVEN BEFORE ANY APPEARANCE OF ALLERGIC SYMPTOMS. A FEW YEARS AGO, OMALIZUMAB HAS BEEN APPROVED IN TREATMENT FOR SEVERE, PERSISTENT, ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AMONG PATIENTS WITH POOR CONTROL OVER ITS RUN. TODAY, OMALIZUMAB EFFICACY IS STUDIED IN THERAPY FOR A NUMBER OF OTHER ALLERGIES THANKS TO ITS ABILITY TO SUPPRESS THE IGE EFFECTOR FUNCTION. THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE MODERN EXPERIENCE OF ANTI-IgE-ANTIBODIES APPLICATION IN TREATMENT OF ADULTS AND CHILDREN, SUFFERING FROM ATOPY.

KEY WORDS: OMALIZUMAB, ANTI-IgE-ANTIBODIES, IGE, BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY, TREATMENT, CHILDREN.

специфично взаимодействующих с определенными доменами IgE без повышения риска развития анафилаксии.

В настоящее время исследуется возможность применения у человека двух типов моноклональных антител к IgE. Наиболее изученный из них — Омализумаб (Ксолар, Novartis Pharma AG, Швейцария) — получил одобрение для использования в различных странах мира, в том числе в США и Европейском Союзе. В России омализумаб зарегистрирован в мае 2007 г.

Омализумаб представляет собой человеческие IgG₁-антитела, связывающиеся с Cε3-доменом IgE человека, который находится в непосредственной близости с зоной связывания высокоаффинных рецепторов FcεRI [1]. В связи с этим свойством омализумаб может связывать свободный IgE в сыворотке или интерстициальном пространстве, но не может взаимодействовать с молекулами IgE, которые связаны с клетками, поскольку в этом случае зона связывания с омализумабом занята рецептором IgE. По этой же причине омализумаб не может участвовать в перекрестной активации FcεRI тучных клеток и базофилов.

Механизм действия анти-IgE-антител

Концентрация свободного IgE в сыворотке существенно снижается после первого подкожного введения омализумаба. Этот уровень длительное время остается неизменным. При рекомендуемой дозе 0,016 мг/кг на МЕ/мл исходного уровня IgE уровень сывороточного IgE снижается на 95% [2]. При присоединении омализумаба к IgE образуются иммунные комплексы, состоящие обычно из тримеров и гексамеров с молекулярной массой, не превышающей 10⁶ Дальтон. Эти комплексы не активируют комплемент и удаляются из циркуляторного русла печеночной ретикулоэндотелиальной системой. Поскольку иммунные комплексы содержат и IgE, и IgG, то их клиренс ниже, чем у свободного IgE, поскольку IgG выводится значительно медленнее. Кроме того, появление комплексов IgE-омализумаб может значительно повышать уровень общего IgE в крови при измерении его общепринятым способом. Снижение уровня свободного IgE в сыворотке само по себе не оказывает терапевтического эффекта. При уменьшении свободного IgE снижается количество связанных с тучными клетками и базофилами молекул IgE, и именно это обуславливает клиническую эффективность анти-IgE-терапии. Возможно, определенную роль играет и уменьшение IgE на поверхности ряда других клеток, в том числе дендритных, но эта концепция остается пока не подтвержденной [3]. Омализумаб обладает высокой аффинностью к IgE, но она не выше, чем сродство FcεRI к IgE. Таким образом, вряд ли стоит ожидать, что омализумаб будет усиливать диссоциацию IgE с его высокоаффинными рецепторами. Снижение количества молекул IgE на поверхности эффекторных клеток происходит вследствие спонтанной диссоциации IgE и рецепторов FcεRI. Как только молекула IgE отделяется от своего рецептора, она связывается с омализумабом, который в постоянной концентрации присутствует в сыворотке.

Однако скорость диссоциации IgE и FcεRI очень невелика и составляет в среднем 2–3 нед. Быстрее происходит удаление молекул IgE с поверхности базофилов — их продолжительность жизни составляет менее недели. Базофилы-носители IgE в начале лечения омализумабом, таким образом, элиминируются в течение нескольких дней. Новые базофилы, выходящие из костного мозга, контактируют с очень незначительным количеством IgE, что приводит к снижению экспрессии рецепторов FcεRI. Следствием этого является низкая способность молодых клеток

к связыванию IgE. Такая «дефункционализация» базофилов на фоне лечения омализумабом происходит относительно рано, в течение нескольких недель от начала терапии [4]. Можно предположить, что этот факт имеет перспективы по использованию омализумаба для предотвращения анафилактических реакций, например, инсектной аллергии. Однако кинетика дефункционализации базофилов под действием омализумаба не изучена детально, и омализумаб пока не применялся при анафилаксии.

Иммуногистологические исследования показали, что количество IgE⁺-базофилов через 16 нед лечения омализумабом снижается на 90% [5]. После 3-месячного лечения количество молекул IgE на поверхности базофилов в периферической крови уменьшается на 99%, а выброс гистамина эффекторными клетками при взаимодействии с экстрактом *Dermatophagoides farinae* снижается на 90% [6].

В отличие от базофилов, тучные клетки живут в тканях несколько месяцев. Удаление IgE с их поверхности зависит от скорости диссоциации с высокоаффинными рецепторами, полупериод диссоциации FcεRI — IgE на тучных клетках составляет 2–3 нед. Таким образом, эффект анти-IgE-антител в лечении заболеваний, где ключевую роль играют тучные клетки (т.е. астма, аллергический ринит), развивается в течение более длительного времени.

Строгое соответствие общего сывороточного IgE количеству FcεRI на поверхности эффекторных клеток было описано еще 25 лет назад [7]. Клинический эффект анти-IgE-антител обусловлен снижением количества экспрессированных FcεRI на базофилах и тучных клетках (рис. 1). Если бы снижалось лишь количество молекул IgE, а число рецепторов оставалось прежним, они связывались бы с вновь продуцируемым IgE, поскольку аффинность FcεRI к IgE несколько выше, чем у омализумаба.

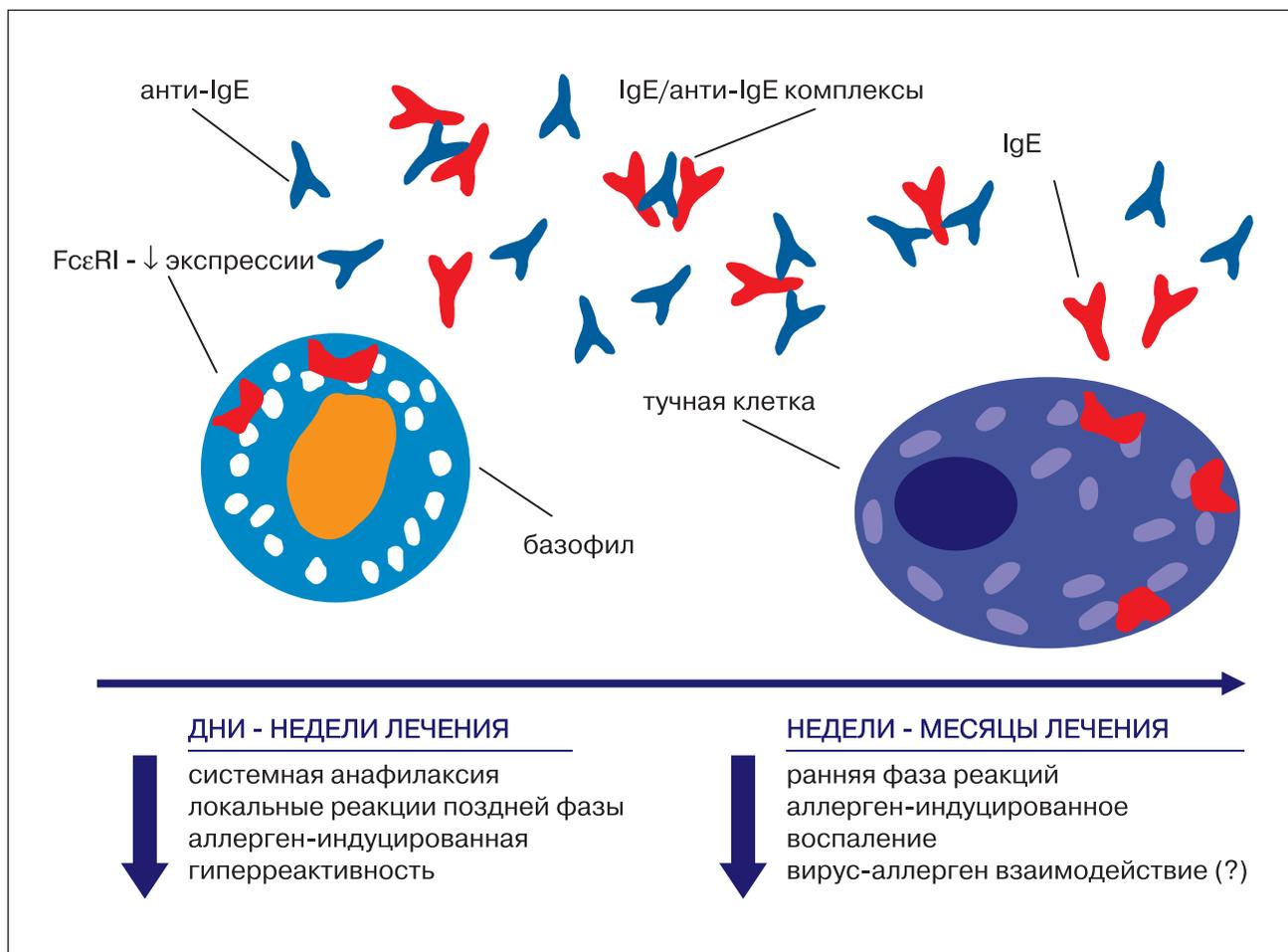
Элиминация IgE с поверхности тучных клеток и базофилов снижает выраженность острых аллергических реакций, уменьшает аллерген-индуцированную позднюю фазу иммунного ответа и инфильтрацию воспалительными клетками. Эти эффекты анти-IgE-антител были показаны в различных исследованиях [4]. Экспериментально доказано уменьшение выраженности как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа на антигенное воздействие в бронхах, на слизистой носа и конъюнктиве глаза, на коже. При лечении омализумабом уменьшается эозинофилия тканей, однако подавляется ли лимфоцитарная инфильтрация — пока достоверно не известно.

В настоящее время изучаются эффекты взаимодействия анти-IgE-антител с В лимфоцитами. Остается открытым вопрос влияния анти-IgE на продукцию иммуноглобулинов класса E лимфоцитами. Экспериментальных доказательств подавления синтеза IgE в процессе лечения на сегодняшний день не получено, однако клинический опыт применения омализумаба располагает весьма интригующими фактами. Описано, например, снижение сывороточного уровня IgE на 50–80% исходного уровня спустя год после окончания лечения омализумабом, когда концентрация препарата в крови была уже ниже определяемого уровня [8].

Режим дозирования и фармакокинетика омализумаба

Омализумаб выпускается в виде стерильного водорастворимого порошка по 150 мг во флаконе. В качестве растворителя используется только вода для инъекций. Рекомендуемая стартовая доза для подкожного введения составляет 75–375 мг каждые 2 или 4 нед. Если доза превышает 150 мг, то следует делать более одной инъекции препарата, вводя препарат в различные места (область дельтовидной мышцы и передняя поверхность бедра).

Рис. Эффект «дефункционализации» базофилов и тучных клеток при лечении омализумабом



Доза для разового введения определяется в зависимости от исходного уровня IgE в сыворотке и массы тела больного. Пациенты с уровнем сывороточного IgE менее 30 и более 700 МЕ/мл, а также с массой тела более 150 кг в исследованиях эффективности и безопасности омализумаба до настоящего времени не включались, поэтому препарат пока не рекомендован к использованию у таких больных [9]. Эффективность и безопасность препарата пока недостаточно изучены у детей младше 12 лет.

Во время лечения уровень общего IgE повышен и остается высоким в течение года после прекращения лечения, следовательно, уровень IgE не может определять изменение дозы омализумаба. Решение о дозе препарата должно основываться на уровне IgE до начала лечения даже в том случае, если лечение было прервано менее, чем на один год. Если перерыв в лечении составил один год и более, то следует снова протестировать уровень общего IgE и пересмотреть дозу омализумаба для продолжения лечения. Дозу препарата необходимо корректировать и при значительных изменениях веса больного [10].

Биодоступность омализумаба составляет 62%. Он медленно абсорбируется из места инъекции, пиковая концентрация в крови достигается к 7–8 дню после введения. Омализумаб не проникает в органы и ткани. Иммуные комплексы омализумаба с IgE выводятся из организма ретикулоэндотелиальной системой печени. Период полувыведения омализумаба составляет 26 дней, клиренс $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/день. С увеличением массы тела увеличивается клиренс омализумаба [11].

Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия препаратов анти-IgE

Частота общих побочных эффектов, таких как вирусные инфекции, синуситы, головная боль, фарингит, постинъекционные реакции, при лечении омализумабом и у получавших плацебо не различалась [12–14]. Местные побочные реакции на препарат, по данным исследований, проявлялись покраснением, жжением, зудом, болью, инфильтрацией, появлением волдыря. Большинство местных реакций в области инъекции возникали в течение часа после введения препарата, сохранялись менее недели, и их выраженность уменьшалась при последующих введениях. У небольшого количества пациентов было отмечено появление антител к омализумабу [11]. Низкий титр антител к омализумабу был выявлен у 1 из 1723 (< 0,1%) больных, получавших омализумаб.

Наиболее серьезными нежелательными эффектами, отмеченными на фоне лечения анти-IgE-препаратами, являлись анафилаксия и развитие злокачественных опухолей [11]. Анафилактические реакции развились у 3-х больных (< 0,1%), получавших омализумаб. Системные реакции возникали в большинстве случаев в течение первых 2-х часов после инъекции препарата, проявлялись ринитом, крапивницей или отеком Квинке, были быстро купированы введением адреналина, кортикостероидов и антигистаминных средств. Таким образом, после введения омализумаба пациенты должны некоторое время находиться под наблюдением врача; в случае развития гиперчувствительности лечение следует прекратить. При этом следует учитывать возможность развития отсроченных симпто-

мов анафилаксии у больных, иногда латентный период может составлять до суток и даже больше.

В проводившихся клинических испытаниях у больных астмой и аллергическим ринитом возникновение злокачественных опухолей было отмечено у 20 (0,5%) из 4 127 пациентов, получавших омализумаб, и у 5 (0,2%) из 2 236 участников контрольной группы [11]. В структуре онкологических заболеваний были различные опухоли. У 90% больных, получавших омализумаб, опухоль была выявлена в течение первого года лечения, у 60% — в течение первых 6 мес лечения. Многие из них имели в анамнезе онкологические заболевания и диагностированные предраковые состояния либо относились к группе высокого риска (курение, прием эстрогеновых препаратов). Проводятся дальнейшие исследования для оценки риска развития злокачественных опухолей при лечении омализумабом. Однако следует подчеркнуть, что в настоящее время не установлено причинной связи применения омализумаба и развития опухолей.

Эффективность и безопасность омализумаба у пациентов младше 12 лет пока не установлена.

Не выявлено никаких лекарственных взаимодействий омализумаба. В различных клинических исследованиях пациенты наряду с омализумабом принимали стандартные противоастматические и противоаллергические препараты, в том числе системные и ингаляционные кортикостероиды, β -агонисты короткого и пролонгированного действия, ксантины, антилейкотриеновые препараты и оральные антигистаминные препараты, а также специфическую иммунотерапию. Омализумаб в целом хорошо переносятся и взрослые пациенты, и подростки, страдающие аллергической астмой или аллергическим ринитом [15–17].

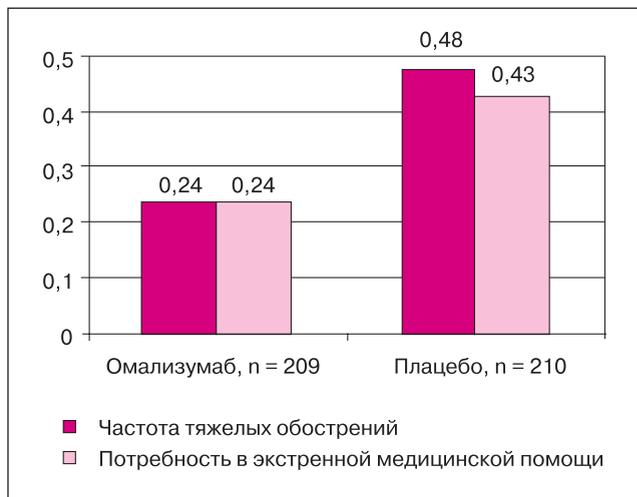
Омализумаб в лечении бронхиальной астмы

Несмотря на значительный прогресс в современной фармакотерапии бронхиальной астмы, исследования показывают, что контроль над течением болезни удается достичь далеко не всегда. Согласно опубликованным недавно результатам исследования INSPIRE, только у 28% из более чем 3 000 больных бронхиальная астма хорошо контролировалась. У 72% пациентов заболевание имело неконтролируемое течение, несмотря на прием ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или ИКС + бета-агонистов длительного действия [18]. Сегодня очевидна необходимость новых терапевтических подходов к лечению тяжелой, плохо контролируемой бронхиальной астмы.

В настоящее время проанализирован опыт по применению омализумаба при атопической бронхиальной астме, полученный на основании рандомизированных контролируемых исследований, включавших более 3,5 тысяч больных бронхиальной астмой различной степени тяжести [19]. В большинстве своем омализумаб получали пациенты, у которых течение болезни расценивалось как тяжелое и среднетяжелое. Критериями эффективности омализумаба в различных исследованиях являлись частота обострений астмы, снижение потребности в системных и ингаляционных кортикостероидах, изменения качества жизни. Омализумаб использовался как дополнительный препарат к базисной противоастматической терапии.

По данным всех исследований, омализумаб уменьшает частоту и тяжесть обострений бронхиальной астмы (рис. 2). В отличие от плацебо, омализумаб позволяет также существенно снизить дозу ингаляционных стероидов у больных с различной тяжестью течения астмы. Доказано его отчетливое положительное влияние на качество жизни больных, по сравнению с плацебо. Омализумаб не ока-

Рис. 2. Клиническая эффективность у пациентов с хорошим ответом на лечение омализумабом: результаты исследования INNOVATE



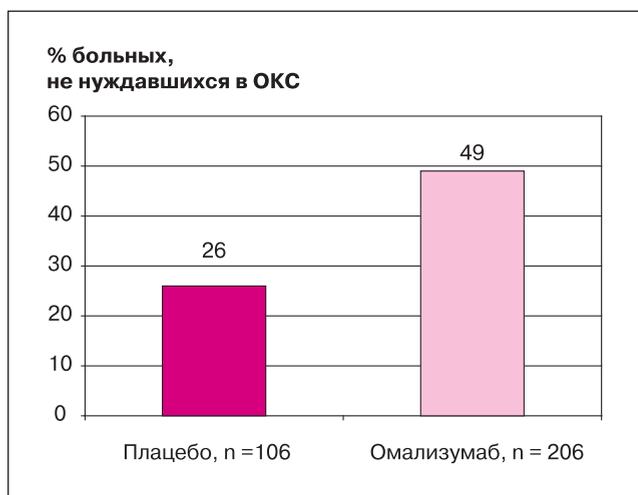
зывает значимого эффекта на показатели функции легких. Побочные эффекты при лечении омализумабом были умеренными или легкими и не отличались от плацебо, за исключением выраженности местных реакции при подкожном введении.

На фоне лечения омализумабом отмечается существенное снижение ежедневной дозы ингаляционных кортикостероидов, по результатам различных исследований [16, 19, 20]. Особый интерес в этой связи представляет использование омализумаба в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой, получающих высокие дозы ингаляционных кортикостероидов. У этих пациентов такая комбинированная терапия с включением анти-IgE-препарата способствует значительному уменьшению симптомов болезни, снижению потребности в бронхолитиках. Так, по данным одного из исследований, у 60% больных дозу флутиказона, изначально превышавшую 1 000 мкг в день, удалось снизить более чем в 2 раза [21].

Мета-анализ данных контролируемых клинических исследований эффективности омализумаба в лечении больных с тяжелой персистирующей астмой показывает, что препарат значительно улучшает контроль над болезнью [22, 23]. При подключении анти-IgE-препарата к стандартной противоастматической терапии частота обострений астмы снижается на 38,3% ($p < 0,0001$). В результате значительно — на 47% ($p < 0,0001$) — снижается и частота обращения за экстренной медицинской помощью по поводу обострения астмы при лечении омализумабом. Потребность в госпитализации таких больных снижается на 52% ($p = 0,041$), а потребность во внеплановых посещениях врача уменьшается на 47% ($p = 0,0003$).

Омализумаб существенно влияет на дозу принимаемых системных кортикостероидов у больных с тяжелой бронхиальной астмой (рис. 3) [22]. Вместе с тем необходимо признать, что различные пациенты отвечают на анти-IgE-терапию по-разному. В связи с этим у части больных, длительно и регулярно использующих пероральные кортикостероиды, омализумаб может умеренно влиять на снижение потребности в системных кортикостероидах [21]. По другим данным, на фоне лечения омализумабом удалось снизить необходимость приема переральных стероидов у 33% больных, а у 15% вообще удалось избежать их назначения. Для уточнения возможностей применения анти-IgE-препаратов в наиболее тяжелой стероидозависимой популяции больных бронхиальной астмой необходимы дальнейшие исследования.

Рис. 3. Снижение потребности в оральных кортикостероидах на фоне лечения омализумабом больных с тяжелой бронхиальной астмой (Ayres J.G., et al., 2004)



В целом омализумаб способствует уменьшению частоты обострений астмы вне зависимости от тяжести ее течения, исходных показателей функции легких, длительности заболевания, возраста и пола больного.

Для определения места анти-IgE-терапии при бронхиальной астме нельзя не упомянуть еще об одном интересном факте. Наибольшее снижение частоты обострений астмы на фоне лечения омализумабом было зарегистрировано у больных с исходно низкими показателями проходимости дыхательных путей: при $ОФВ_1 < 60\%$ должных показателей обострения развивались на 49% реже. Относительно меньший, но статистически значимый, эффект наблюдался у пациентов с исходным значением $ОФВ_1$ в пределах 60–80% или более 80% должного, у них частота обострений астмы снижалась всего на одну треть [24].

Итак, исследования показывают, что не все больные одинаково хорошо отвечают на лечение омализумабом. В настоящее время остается актуальным вопрос выбора популяции больных, для которых включение омализумаба в терапевтический план может оказаться наиболее полезным и оправданным. В 2007 г. опубликованы результаты обобщающего анализа данных, полученных на основе многоцентрового рандомизованного контролируемого исследования INNOVATE [25]. Целью этого анализа явился поиск прогностических критериев эффективности анти-IgE-терапии у больных с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения. Значимым объективным фактором для предсказания хорошего ответа на анти-IgE-лечение является только исходно высокий уровень общего IgE, хотя и некоторые больные с умеренным повышением IgE показывают существенное уменьшение симптомов

астмы на фоне омализумаба. Ведущими критериями выбора больных остаются клинические характеристики тяжести течения болезни. Наибольший успех достигается у пациентов с исходно низким контролем над болезнью на фоне базисной терапии ингаляционными кортикостероидами в комбинации с бета-агонистами длительного действия. Именно у этих больных сегодня омализумаб рекомендован к применению как V ступень терапии БА (табл.).

Применение омализумаба у детей с бронхиальной астмой

Эффективность и безопасность омализумаба у детей с атопией в настоящее время изучается. Первое рандомизованное, плацебо-контролируемое исследование омализумаба в педиатрии было проведено в 2001 г. [26]. В него были включены 334 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет со среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой. Курс лечения составил 28 нед. Все дети получали базисную терапию бекламетазоном и эпизодически использовали бронходилататоры. Каждые две недели доза ингаляционных кортикостероидов снижалась на 25%, осуществлялся подбор минимальной эффективной дозы бекламетазона. У детей, получавших омализумаб, удалось значительно снизить дозу ингаляционных кортикостероидов по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0001$). 55% детей на фоне омализумаба смогли вообще отказаться от бекламетазона (в группе плацебо — 39%). Различий в частоте обострения астмы в двух группах не было выявлено, однако степень тяжести обострений у детей, лечившихся омализумабом, была значительно меньше. У этих больных по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, также достоверно снижалась потребность в бронхолитиках и обращениях за медицинской помощью. Улучшение качества жизни отмечено у 71% больных на фоне лечения омализумабом.

На основании опыта лечения омализумабом детей с бронхиальной астмой в течение 1 года были сделаны первые заключения о безопасности его использования в детском возрасте. Большинство нежелательных эффектов, возникших в период лечения омализумабом, характеризовались как легкие или среднетяжелые и не были непосредственно связаны с введением препарата. Побочные эффекты омализумаба были отмечены менее чем у 7% детей, в том числе у одного ребенка побочный эффект был квалифицирован как серьезный (крапивница). Наиболее часто среди нежелательных эффектов упоминались ОРВИ (47,1%), головные боли (42,7%), фарингит (34,7%). Крапивница после введения препарата развилась у 4,9% детей, но только одному больному для ее лечения потребовались системные кортикостероиды [27]. Ни у кого из пациентов не было отмечено образования антител к омализумабу.

Таблица. Показания для лечения Омализумабом больных бронхиальной астмой (рекомендации для стран Европейского Союза)

- Омализумаб показан в качестве дополнительной терапии с целью улучшения контроля над заболеванием, пациентам 12 лет и старше с атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, имеющим:
 - повышенную чувствительность к круглогодичным ингаляционным аллергенам (по данным кожных проб или исследований *in vitro*);
 - сниженные показатели функции внешнего дыхания ($ОФВ_1 < 80\%$);
 - частые дневные и ночные симптомы БА;
 - частые обострения БА;
 - получающим лечение комбинацией высоких доз ИКС и пролонгированных бета-агонистов.
- Назначение Ксолара следует рассматривать лишь для пациентов с убедительными данными в пользу IgE-опосредованной БА.
- До назначения Ксолара врач должен убедиться в том, что у пациента с уровнем IgE ниже 76 МЕ/мл радиоаллергосорбентный тест (RAST) *in vitro* на круглогодичные аэроаллергены является строго положительным.

Омализумаб в лечении аллергического ринита

В лечении аллергического ринита сегодня используются интраназальные кортикостероиды, антигистаминные средства, деконгестанты, препараты кромогликата натрия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Однако у некоторой части больных эти симптомы сохраняются, несмотря на адекватную фармакотерапию. Этим больным может быть показан омализумаб. Эффективность омализумаба у больных с аллергическим ринитом изучалась во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Первое крупное многоцентровое исследование терапевтических возможностей омализумаба при сезонном аллергическом рините было проведено еще в 1994 г. в США [28]. Основными целями его были оценить безопасность препарата, а также проанализировать фармакодинамическую взаимосвязь между омализумабом и общим сывороточным IgE. Эффективность омализумаба в этом исследовании оценивалась на основании изменений в клинической картине болезни при введении препарата перед сезоном цветения. Доза препарата рассчитывалась на основании массы тела больного, препарат вводился каждые две недели. По результатам исследования, переносимость препарата была оценена как хорошая, отмеченные побочные эффекты носили незначительный характер и не различались по частоте в группах омализумаба и плацебо. Ни у кого из 180 больных, получавших анти-IgE, не было зарегистрировано антител класса IgG к омализумабу. Наблюдалось дозозависимое снижение уровня общего IgE у пациентов, но только у 11 больных, получавших самые высокие дозы омализумаба, отмечено снижение уровня IgE ниже порогового. В результате был сделан вывод о необходимости коррекции дозы анти-IgE в зависимости не только от массы тела больного, но и исходного уровня общего IgE в крови.

Эффект омализумаба в дозе 300 мг был подтвержден в Скандинавском исследовании у больных с сезонной аллергией к пыльце березы [29]. В связи с более ранним началом периода цветения в год проведения исследования более 50% больных получили первую дозу препарата менее чем за неделю до начала сезона цветения. Несмотря на это, пациенты, получавшие омализумаб, практически не среагировали на сезонное цветение риноконъюнктивальными симптомами, в отличие от группы плацебо. В процессе лечения у 69% больных уровень IgE снижался до уровня менее 25 нг/мл, что соответствовало также уменьшению клинических проявлений поллиноза.

Омализумаб оказался также эффективен и при круглогодичном аллергическом рините [30]. Особенностью этого исследования было включение небольшой группы больных, у которых предшествовавшая специфическая иммунотерапия или лечение интраназальными кортикостероидами оказались неэффективными. Омализумаб достоверно влиял на снижение клинических проявлений ринита у всех групп больных, в том числе с резистентностью к предшествовавшей терапии.

В 2004 г. впервые появились публикации об эффекте омализумаба при сочетанных проявлениях астмы и аллергического ринита [31]. При лечении анти-IgE-антителами достоверно уменьшались симптомы обоих аллергических заболеваний.

Омализумаб и специфическая иммунотерапия

Эффект специфической иммунотерапии (СИТ) связывается с модуляцией иммунного ответа на аллерген. Вместе с тем существуют серьезные ограничения в ее проведении. Лечение является аллергенспецифическим, а снижение

чувствительности в процессе терапии связано лишь с единичными аллергенами. У большинства больных имеет место поливалентная сенсibilизация, причем симптомы нередко развиваются под действием неизвестных аллергенов. Кроме того, аллергенспецифическая иммунотерапия имеет потенциальный риск развития анафилактических реакций, особенно у больных с бронхиальной астмой. По мере накопления опыта и расширения показаний для применения омализумаба возникло предположение, что анти-IgE в сочетании со специфической иммунотерапией может оказаться значительно эффективней, чем только одна СИТ. Основой для такого предположения может являться снижение уровня IgE в крови, не являющееся аллергенспецифическим.

Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было проведено в Германии. В исследование были включены дети 6–17 лет с поллинозом. Часть детей получала только СИТ, другая часть — СИТ и омализумаб, который вводился в терапию после 12 нед вводного периода СИТ [32]. Комбинированное лечение показало большую эффективность, вне зависимости от спектра сенсibilизации детей. Кроме того, подобная комбинация существенно улучшала профиль безопасности СИТ. Аналогичные результаты показали и другие исследования по одновременному применению СИТ и омализумаба. Комбинированное лечение более эффективно, чем монотерапия омализумабом, чем одна аллергенспецифическая иммунотерапия, а также чем плацебо. Кроме того, при такой комбинированной терапии возможно увеличивать количество вводимых аллергенов при проведении СИТ в связи со снижением ее потенциальной опасности на фоне омализумаба [33].

Другие потенциальные возможности применения анти-IgE

Потенциально омализумаб может быть использован в лечении и других причин гиперчувствительности немедленного типа, где патогенетическую роль играет IgE. Например, установлена эффективность анти-IgE-терапии при аллергии к латексу. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено в группе из 18 медицинских работников с профессиональной аллергией к латексу. Критериями включения в исследование были положительный кожный прик-тест к двум различным экстрактам аллергенов, наличие специфических IgE \geq класса 2, уровень общего IgE составил от 30 до 700 МЕ/мл. Пациенты получали омализумаб или плацебо каждые 2–4 нед в течение 16 нед. В качестве критериев эффективности использованы конъюнктивальная провокация, кожный прик-тест с латексом и латексная провокация. Омализумаб достоверно снижал чувствительность к латексу в провокационных пробах [34].

IgE-опосредованная пищевая аллергия встречается у 6% детей и у 3% взрослых. Пищевая аллергия является ведущей причиной анафилаксии. Лечение ограничивается элиминационной диетой и неотложными мероприятиями при развитии острой аллергической реакции при контакте с пищевым аллергеном. Можно предполагать, что анти-IgE-антитела также могут быть в дальнейшем использованы в лечении тяжелой пищевой аллергии.

Роль чувствительности немедленного типа у больных atopическим дерматитом хорошо известна. У многих больных при этом заболевании имеет место значительное повышение уровня IgE. Пациенты при этом нередко страдают поливалентной сенсibilизацией к аэроаллергенам и пищевым аллергенам. Atopический дерматит принято считать самой ранней манифестацией «атопического марша»



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



115035, г. Москва, ул. Садовническая 82, стр. 2;
тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268;
www.novartis.ru

Ксолар
омализумаб

у детей, он предшествует развитию бронхиальной астмы у 50% и аллергического ринита у 75% больных [35]. Предполагаемым механизмом, поддерживающим это прогрессирование болезней, является ранняя кожная сенсibilизация к аллергенам при участии локальной популяции Т-хелперов и Th 2-цитокинового каскада с последующей «системной сенсibilизацией» с вовлечением дыхательных путей [36]. Подтверждение, что кожная сенсibilизация при повреждении кожного барьера индуцирует локальный Th 2 ответ, получено в исследованиях на мышах. Развитие системного аллергического ответа вследствие кожной сенсibilизации также было доказано при использовании моделей животных. В этих исследованиях, в частности, было показано, что кожная сенсibilизация белком куриного яйца приводит к возрастанию бронхиальной гиперреактивности у мышей, а также к нарастанию эозинофилии в бронхоальвеолярной лаважной жидкости после провокации белком куриного яйца. В прогрессировании кожной сенсibilизации в системную ключевую роль предположительно играет повышение Th 2 ответа при посредничестве антиген-презентирующих клеток Лангерганса и воспалительных эпидермальных дендритных клеток, несущих высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεRI) [37]. Эпидермис больных atopическим дерматитом содержит повышенное количество клеток, обладающих такими рецепторами, и этот показатель значимо коррелирует со степенью тяжести болезни [38, 39]. Недавние исследования показали уменьшение экспрессии поверхностных FcεRI на циркулирующих популяциях дендритных клеток в периферической крови после лечения омализумабом [40]. Если этот эффект распространяется и на клетки Лангерганса (популяция дендритных клеток в коже), это может потенциально уменьшить презентацию антигенов и дальнейшую сенсibilизацию и прогрессирование «атопического марша». Кроме того, подавление эффекторной функции IgE при лечении омализумабом может уменьшать острые воспалительные изменения в коже по-

сле контакта с аллергеном у больных с поливалентной сенсibilизацией.

Снижение экспрессии поверхностных FcεRI на тучных клетках кожи недавно было установлено *in vivo* у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом [41]. Были исследованы кожные биоптаты, взятые в зоне инъекции аллергена до лечения и на фоне длительного лечения омализумабом. Экспрессия FcεRI на тучных клетках в процессе терапии снижалась на 90%, тогда как общее количество тучных клеток не изменялось. Этот эффект сопровождался также снижением чувствительности при кожной провокации аллергеном.

Манифестация симптомов у пациентов с хронической крапивницей также частично опосредована тучными клетками. Антигистаминные препараты при этом обычно весьма эффективны, однако в ряде случаев требуется введение кортикостероидов. У 40–50% больных с так называемой идиопатической крапивницей выявляются IgG-антитела к α-субъединице FcεRI тучных клеток, а еще у 5–10% больных имеются IgG-антитела к IgE [42]. Вызываемое омализумабом снижение экспрессии поверхностных FcεRI на тучных клетках может способствовать уменьшению выброса медиаторов и регрессу симптомов крапивницы.

Заключение

Новый препарат омализумаб, действующей основой которого являются рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к иммуноглобулину E, открывает уникальное терапевтическое направление в лечении аллергических болезней. Сегодня остается немало вопросов об использовании его в широкой клинической практике, в том числе связанных с высокой стоимостью препарата. Однако его эффективность и открывающиеся в связи с этим возможности лечения наиболее тяжелых форм atopических заболеваний обосновывают целесообразность его дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright J., Lim C. Predictor of an anti-IgE binding site on IgE // *Protein Eng.* — 1998. — № 11. — P. 421–427.
2. Lin H., Boesel K., Griffith D. et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI of basophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — № 113. — P. 297–302.
3. Prussin C., Griffith D., Boesel K. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — P. 1147–1154.
4. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy Asthma Proc.* — 2006. — № 27. — P. 15–23.
5. Djukanovic R., Wilson S., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — № 170. — P. 583–593.
6. MacGlashan D., Bochner B., Adelman D. et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopical patients with anti-IgE antibody therapy // *J. Immunol.* — 1997. — № 158. — P. 1438–1445.
7. Malveaux F., Conroy M., Adkinson N., Lichtenstein L. IgE receptor on human basophils: relationship to serum IgE concentration // *J. Clin. Invest.* — 1978. — № 62. — P. 176–181.
8. Saini S., MacGlashan D., Sterbinsky S. et al. Down-regulation of human basophil IgE and FcεRI surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible *in vitro* and *in vivo* // *J. Immunol.* — 1999. — № 162. — P. 5624–5630.
9. Ruffin C.G., Busch B.E. Omalizumab: A Recombinant Humanized Anti-IgE Antibody for Allergic Asthma // *Am J. Health-Syst. Pharm.* — 2004. — V. 61, № 14. — P. 1449–1459.
10. Clinical Pharmacology. Omalizumab monograph. www.cp.gsm.com (accessed 2003 Aug 21).
11. Xolair (omalizumab) package insert. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp. — P. 2003 Jun.
12. Buhl R. Omalizumab improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review // *Respir. Med.* — 2003. — № 97. — P. 123–129.
13. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — № 108. — P. 184–190.
14. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001. — № 108. — P. 36–45.
15. Boulet L., Chapman K.R., Cote J. et al. Inhibitory effects of anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — № 155. — P. 1835–1840.
16. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // *Eur. Respir. J.* — 2001. — № 18. — P. 254–261.
17. Casale T.B., Condemi J., LaForce C. et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. — *JAMA*, 2001. — № 286. — P. 2956–2967.
18. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. // *Pulm. Med.* — 2006. — № 6. — 13 p.
19. Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson T.J., Walters E.H. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.

20. Busse W., Corren J., Lanier BQ, McAlary M., Fowler-Taylor A., Della Cioppa G. et al. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J. of Allergy and Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108, № 2. — P. 184–190.
21. Holgate S., Chuchalin A., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — № 34. — P. 632–638.
22. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R., Ayre G., Blogg M., Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma // *Allergy.* — 2004. — V. 59, № 7. — P. 701–708.
23. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // *Allergy.* — 2005. — № 60. — P. 302–308.
24. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S., Fox H., Liu J., Castells J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2001. — № 17. — P. 233–240.
25. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Respir. Med.* — 2007. — doi:10.1016/j.rmed.2007.01.011.
26. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001. — № 108. — 36 p.
27. Berger et al. 2003. Berger W., Gupta N., McAlary M., Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma // *Annals of Allergy Asthma and Immunology.* — 2003. — № 91. — P. 182–188.
28. Casale, T.B., Bernstein, I.L., Busse, W.W., et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — № 100. — P. 110–121.
29. Adelroth E., Rak S., Haahtela T. et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. 253–259.
30. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — № 91. — P. 160–167.
31. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. // *Allergy.* — 2004. — № 59. — P. 709–717.
32. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — № 109. — P. 274–280.
33. Mankad V.S., Burks A.W. Omalizumab: Other indications and unanswered questions // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2005. — № 29. — P. 17–30.
34. Leynadier F., Doudou O., Gaouar H. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113. — P. 360–361.
35. Linna O., Kokkonen J., Lahtela P., Tammela O. // *Acta Paediatr.* — 1992. — № 81. — P. 1013–1016.
36. Spergel J.M., Paller A.S. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — S118–S127.
37. Novak N., Bieber T., Leung D.Y. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — S128–S139.
38. Semper A.E., Heron K., Woollard A.C. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — P. 411–419.
39. Novak N., Kraft S., Bieber T.J. // *Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 111. — P. 38–44.
40. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — № 112. — P. 1147–1154.
41. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — № 114. — P. 527–530.
42. Kaplan A.P. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — № 114. — P. 465–474.

Пресс-релиз

ОТКРЫТЫЙ УРОК «ЗДОРОВЬЕ ШКОЛЬНИКА» ПРОШЕЛ НА «ОТЛИЧНО!»

11 сентября 2007 года в пресс-центре ИД «Аргументы и факты» состоялся круглый стол «Здоровье школьника. Актуальные вопросы детской медицины». Участники круглого стола, среди которых были главный педиатр Москвы Румянцев А.Г., профессор, академик РАЕН руководитель отдела детского питания ГУ НИИ Питания РАМН Конь И.Я. и другие представители государственных учреждений и коммерческих структур, обсудили особенности поликлинического обслуживания и добровольного медицинского страхования детей школьного возраста, необходимость вакцинации и профилактики ОРВИ, гриппа, различных инфекционных и аллергических заболеваний, обостряющихся в осенний период.

По данным исследований компании «КОМКОН Фарма», только 0,1% обращений к педиатру приходится на общий осмотр и обследование лиц, не имеющих жалоб или установленного диагноза. Здоровые дети в поликлинику не ходят. Между тем профилактика — важнейший инструмент укрепления здоровья подрастающего поколения. «Более 50% времени у участкового педиатра занимает профилактика заболеваемости и информирование родителей по вопросам укрепления здоровья их детей, — говорит главный педиатр г. Москвы А.Г. Румянцев. — Если говорить о профилактике ОРВИ и гриппа, самым эффективным средством является специфическая профилактика, т.е. вакцинация. Неслучайно вышел указ Президента РФ о том, чтобы все граждане в возрасте от полугода ежегодно проходили вакцинацию от гриппа».

Важной составляющей профилактики заболеваемости является прием витаминно-минеральных комплексов, пробиотиков и иммуностимулирующих препаратов. «Функциональные кисломолочные продукты способствуют профилактике простудных заболеваний», — отметила в своем выступлении инженер-микробиолог, к.б.н. Ирина Николаевна Мозговая. Продукт «Иммунеле», созданный на основе биоигурта и

фруктового сока, был обогащен комплексом из двух активных биокультур, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus casei*, и стал одним из первых в России продуктов питания, способность которого эффективно стимулировать защитные силы организма была клинически доказана.

Как известно, 41% обращений за помощью к педиатру приходится на больных ОРВИ. О лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей фитопрепаратами рассказала заведующая кафедрой детской оториноларингологии РМАПО, врач высшей категории Е.П. Карпова: «Эти заболевания опасны не сами по себе, а своими осложнениями. Для лечения подобного рода заболеваний и предупреждения развития побочных реакций можно обращаться к методам фитотерапии и фитопрофилактики. В зависимости от выраженности клинической картины заболевания могут быть использованы фитопрепараты «Синупрет», «Бронхипрет», «Тонзилгон Н».

На важность профилактических мер для поддержания здоровья школьника обратила внимание руководитель медицинского отдела компании «Эвалар» Н.Р. Миндубаева: «У детей 1–8 класса нарушения зрения за годы учебы нарастают в 6–8 раз! В качестве профилактического средства можно порекомендовать комплекс витаминов для зрения «Черника-форте». Этот комплексный препарат содержит антоцианы черники и суточные нормы витаминов В₁, В₂, В₆, рутина и микроэлемента цинка.

Руководитель департамента личного страхования компании «Росгосстрах» К.В. Макарьян отметила высокий спрос на страховые продукты, касающиеся детей до года и детей фактически здоровых, которым требуются лишь регулярные профилактические осмотры специалистами. На сегодняшний день спрос превышает предложение.

Подводя итог обсуждению, Александр Григорьевич Румянцев отметил: «И люди, и страховщики, и медики хотят стандартизировать ситуацию. Нужна продуманная и эффективная законодательная база: закон о медицинском страховании, закон о здоровье ребенка, закон об ответственности врача».

Лекция (конкурс молодых ученых)

Д.А. Безрукова², Л.С. Намазова¹, А.А. Джумагазиев², О.А. Шелкова²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Астраханская государственная медицинская академия Росздрава

Распространенность аллергических заболеваний у школьников Астрахани

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ АСТРАХАНИ ПО ПРОТОКОЛУ ПРОГРАММЫ «ISAAC» (INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD) — МЕЖДУНАРОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ МЕТОДИК, РЕКОМЕНДОВАННОГО И ОДОБРЕННОГО ВОЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ШКОЛЬНИКИ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ.

Контактная информация:

Безрукова Дина Анваровна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной педиатрии
Астраханской государственной
медицинской академии
Адрес: 414000, Астрахань,
ул. Бакинская, д. 121,
тел. 8 (512) 39-14-13
Статья поступила 08.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

72

Одна из наиболее актуальных проблем современной педиатрии — аллергическая патология. По данным ВОЗ, в настоящее время аллергические болезни занимают по распространенности третью позицию, причем очень скоро они могут занять в структуре заболеваемости первое место [1]. По данным Научного центра здоровья детей РАМН, аллергическими заболеваниями страдает четверть детского населения России. Наиболее часто регистрируют такие болезни, как атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальную астму (БА), крапивницу. В сложившейся ситуации аллергическую патологию можно рассматривать как неинфекционную эпидемию. Среди факторов, объясняющих данное явление, следует указать на повышенное поступление сенсибилизирующих агентов с пищей, изменение колонизации кишечника детей за счет широкого использования антибиотиков, частого необоснованного применения оперативных методов родоразрешения, отсроченного первого прикладывания к груди матери и многие другие, что ведет к поддержке аллергической иммунологической реакции по типу Th2 цитотинного ответа [2]. Вместе с тем, даже официальные данные о распространенности аллергической патологии зачастую занижены и разноречивы, что связано с отсутствием стандартизированной методологии. В РФ официальные данные основываются на результатах статистических отчетов по обращаемости и, к сожалению, не отражают реальную ситуацию по сложившейся проблеме [3]. Наиболее надежные и сравнимые данные о распространенности аллергической патологии во многих странах мира были получены благодаря программе «ISAAC» (International study of asthma and allergy in childhood), представляющей собой международное исследование БА и аллергии у детей на основе стандартизированных методик, рекомендованное и одобренное ВОЗ [4]. В настоящее время данная программа широко апробирована и используется в странах Европы, Северной и Латинской Америки, Африки, Австралии, она также одобрена Министерством здравоохранения России. Ее целью является изучение причин роста заболеваемости БА и аллергией школьников. Впервые эпидемиологическое исследование БА и аллергии у детей в России по этой программе было выполнено в Новосибирске в 1996 г.

D.A. Bezrukova², L.S. Namazova¹, A.A. Dzhumagaziyev², O.A. Shelkova²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Astrakhan' State Medical Academy, Ministry of the Public Health of the Russian Federation

THE ARTICLE PRESENTS THE RESULTS OF THE QUESTIONNAIRE SURVEY CARRIED ON AMONG SCHOOLCHILDREN OF ASTRAKHAN' IN COMPLIANCE WITH THE ISAAC (INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGY IN CHILDHOOD) PROGRAM PROTOCOL — AN INTERNATIONAL RESEARCH OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGY AMONG CHILDREN ON THE BASIS OF THE STANDARDIZED METHODS RECOMMENDED AND APPROVED BY WHO.
KEY WORDS: SCHOOLCHILDREN, BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, ATOPIC DERMATITIS

Allergy spread among schoolchildren of Astrakhan'

Данные проведенных по настоящей программе эпидемиологических исследований свидетельствуют о поздней постановке диагноза БА, особенно легкой степени [5, 6]. Известно, что значительная часть детей, страдающих atopическим дерматитом и ринитом, имеют скрытые нарушения бронхиальной проходимости, появление которых может предшествовать развитию БА. Доказано, что бессимптомная бронхиальная гиперреактивность связана с повышенным риском развития в дальнейшем БА [7].

Целью настоящего исследования было изучение истинной частоты аллергической патологии среди школьников Астрахани. Для получения достоверных результатов в соответствии с программой предусматривалась случайная выборка школ для участия в исследовании, с проведением сплошного анкетирования детей определенного возраста. Поскольку обязательным для программы считается возраст 13–14 лет, оцениваемый как окончание периода детства и характеризующийся максимальным уровнем заболеваемости, анкетирование проводилось у восьмиклассников. Вторая возрастная группа (7–8 лет) в соответствии с программой также является строго рекомендованной (но не обязательной), что определило участие в исследовании детей-первоклассников. Восьмиклассники самостоятельно отвечали на вопросы, анкеты для первоклассников раздавались их родителям. Стандартная анкета состояла из 25 вопросов, выявляющих наличие у ребенка БА, аллергического ринита и atopического дерматита. В общей сложности было проанкетировано 2261 восьмиклассников и 1869 первоклассников.

Установлено, что среди восьмиклассников 82 ребенка (3,6%) на момент анкетирования уже имели установлен-

ный диагноз БА, причем практически все дети с БА, за исключением 2 человек, отмечали наличие приступов затрудненного свистящего дыхания за последние 12 мес. Из 82 детей с БА 16 также страдали поллинозом, 15 — atopическим дерматитом. У 6 детей выявлены множественные проявления аллергии в виде сочетания БА как с поллинозом, так и с atopическим дерматитом. Отмечена связь тяжелого течения БА с выраженностью степени поллиноза и характером кожных проявлений atopического дерматита.

Среди остальных, условно здоровых детей, 302 (13,4%) ребенка в течение жизни также отмечали наличие приступов свистящего хрипящего дыхания (табл. 1), причем более половины из них (156 человек) отмечали затрудненное свистящее дыхание за последние 12 мес. Безусловно, этих детей следует рассматривать как группу риска по развитию БА. У большинства (126 человек) в течение последнего года возникало от 1 до 3 приступов затрудненного свистящего дыхания. У 28 детей количество приступов составляло от 4 до 12. Наличие более 12 приступов за последний год отмечено у 4 восьмиклассников. У 39 детей эпизоды затрудненного свистящего дыхания были настолько тяжелыми, что ограничивали речь детей до одного или двух слов между вдохами. Легкие нарушения сна в связи с шумным хрипящим дыханием были выявлены у 26 восьмиклассников, более выраженные — у 19 детей.

Дополнительно к перечисленным признакам, также оценивали переносимость физической нагрузки и наличие сухого кашля по ночам, не связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей. Положительно на указанные

Таблица 1. Распространенность признаков БА у условно здоровых детей

Признак	Первоклассники (n = 1844)	Восьмиклассники (n = 2179)
1. Наличие затрудненного свистящего дыхания в течение жизни	293 (15,8%)	302 (13,8%)
2. Наличие затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	98 (5,3%)	156 (7,1%)
3. Отсутствие приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	11 (0,6%)	24 (1,1%)
4. Наличие от 1 до 3 приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	76 (4,1%)	126 (6,8%)
5. Наличие от 4 до 12 приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	8 (0,4%)	28 (1,28%)
6. Наличие более 12 приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	3 (0,16%)	4 (0,18%)
7. Отсутствие нарушения сна в течение последних 12 мес в связи с затрудненным шумным хрипящим дыханием	55 (2,9%)	130 (5,9%)
8. Легкие нарушения сна в связи с затрудненным шумным хрипящим дыханием в течение последних 12 мес	28 (1,5%)	26 (1,2%)
9. Выраженные нарушения сна в связи с затрудненным шумным хрипящим дыханием в течение последних 12 мес	11 (0,6%)	19 (0,9%)
10. Наличие выраженного затрудненного свистящего дыхания, ограничивающего речь до 1 или 2 слов между вдохами в течение последних 12 мес	10 (0,5%)	39 (1,8%)
11. Наличие хрипов во время или после физических упражнений в течение последних 12 мес	42 (2,3%)	246 (11,2%)
12. Наличие сухого кашля по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей	116 (6,3%)	381 (17,5%)
13. Наличие поллиноза в сочетании с затрудненным свистящим дыханием в течение последних 12 мес	14 (0,76%)	13 (0,6%)
14. Наличие atopического дерматита в сочетании с затрудненным свистящим дыханием в течение последних 12 мес	13 (0,7%)	13 (0,6%)
15. Наличие затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес в сочетании с ранее установленными поллинозом и atopическим дерматитом	1 (0,05%)	5 (0,23%)

вопросы ответили 246 и 381 человек соответственно (10,8 и 16,8% опрошенных условно здоровых детей). Представляется интересным, что у 26 детей с ранее установленными поллинозом и atopическим дерматитом (по 13 человек в каждой группе) имели место скрытые нарушения бронхиальной проходимости в виде затрудненного хрипящего и свистящего дыхания в последние 12 мес. У 5 восьмиклассников аллергия проявлялась как в виде респираторного, так и кожного синдромов. При анкетировании первоклассников выявлено, что установленный диагноз БА среди них встречался почти в 3 раза реже по сравнению с восьмиклассниками (1,3%). Симптомы БА среди условно здоровых детей-первокласс-

ников также наблюдались с меньшей частотой, чем у восьмиклассников. Наряду с распространенностью симптомов БА, также оценивали проявления аллергического ринита и atopического дерматита. На момент анкетирования 127 (5,6%) восьмиклассников и 97 (5,3%) первоклассников уже страдали аллергическим ринитом (табл. 2). Распространенность atopического дерматита среди школьников составила 5,2% у восьмиклассников и 7,06% среди первоклассников (табл. 3). Среди условно здоровых детей признаки поллиноза в виде заложенности носа, чиханья и насморка, при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания,

Таблица 2. Распространенность признаков аллергического ринита у условно здоровых детей

Признак	Первоклассники (n = 1772)	Восьмиклассники (n = 2134)
1. Наличие чиханья, насморка или заложенности носа при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания	361 (20,5%)	712 (33,4%)
2. Наличие чиханья, насморка или заложенности носа при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания за последние 12 мес	246 (13,9%)	515 (24,1%)
3. Наличие чиханья, насморка или заложенности носа при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания в сочетании с зудом глаз и/или слезотечением	52 (2,9%)	170 (7,96%)
4. Месяцы (из прошедших 12 мес), в которые возникали чиханье, насморк или заложенность носа, не связанные с простудой или острым респираторным заболеванием:		
Январь	28	111
Февраль	21	58
Март	38	38
Апрель	25	11
Май	38	19
Июнь	26	23
Июль	39	22
Август	68	37
Сентябрь	95	68
Октябрь	70	93
Ноябрь	67	137
Декабрь	62	177
5. Нарушение повседневной жизни в течение последних 12 мес из-за чиханья, насморка или заложенности носа, не связанных с простудой или острым респираторным заболеванием:		
Отсутствует	41	146
Слабое	145	290
Умеренное	46	44
Сильное	5	12

Таблица 3. Распространенность признаков atopического дерматита у условно здоровых детей

Признак	Первоклассники (n = 1737)	Восьмиклассники (n = 2143)
1. Наличие зудящей сыпи, которая проявлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 мес	95 (5,5%)	87 (4,1%)
2. Наличие зудящей сыпи, которая проявлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 мес за последний год	60 (3,5%)	32 (1,5%)
3. Наличие зудящей сыпи на следующих частях тела: локтевые сгибы, под коленями, ягодицы, вокруг шеи, глаз ушей		15 (0,7%)
4. Полное исчезновение указанной сыпи за последние 12 мес		
Да		27
Нет		6
5. Средняя частота пробуждений ночью из-за наличия зудящей сыпи за прошедшие 12 мес		
Ни разу	54	23
Менее, чем 1 ночь в нед	5	5
1 ночь в нед и чаще	4	1

отмечали в течение жизни 361 (20,5%) первоклассников и 712 (33,4%) восьмиклассников, причем за последние 12 мес указанные симптомы были выявлены у 246 (13,9%) первоклассников и 515 (24,1%) восьмиклассников. У восьмиклассников почти в 3 раза чаще, по сравнению с первоклассниками, выявляли сопутствующие заложенности носа, слезотечение и/или зуд глаз. Максимальная частота признаков аллергического ринита у детей-первоклассников отмечена в сентябре, тогда как у восьмиклассников — в декабре, что отчасти можно объяснить более высокой частотой синуситов и искривления носовой перегородки у учеников восьмого класса. У большинства детей заложенность носа незначительно мешала их повседневной жизни.

При изучении частоты симптомов атопического дерматита было установлено, что она снижается с возрастом. Прак-

тически у всех детей, положительно ответивших на вопросы анкеты из раздела кожных проявлений атопии, ранее был установлен соответствующий диагноз.

Таким образом, проведенное исследование выявило высокую распространенность симптомов БА, аллергического ринита и атопического дерматита среди астраханских школьников. Особенно полезными оказались вопросы анкеты, выявляющие скрытые или начальные проявления БА и аллергического ринита. Распространенность признаков БА и аллергического ринита выше у восьмиклассников по сравнению с первоклассниками, а атопического дерматита — у первоклассников. Дети с сопутствующим поллинозом и/или атопическим дерматитом составляют группу риска по формированию БА, поэтому их необходимо тестировать на скрытые проявления последней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова Г.И. Гастроинтестинальная аллергия у детей // *Вопр. дет. диетол.* — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 52–58.
2. Kurzius-Spencer M., Halonen M., Lochman I.C. et al. Prenatal factors associated with the development of eczema in the first year of life // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2005. — № 16. — P. 19–26.
3. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда (обзор материалов 53-го семинара Нестле по детскому питанию). — М.: ООО «Нью Информ», 2005. — 240 с.
4. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC) в России»: пособие для врачей. — М., 1998. — 30 с.

5. Самохвалова Ю.С. Распространенность синдрома бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной астмы у детей южно-уральского региона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — 19 с.
6. Косякова Н.И., Лягина А.А. Распространенность аллергических заболеваний в южных городах Московской области по критериям ISSAC // *Сб. материалов 4-го конгресса РААКИ.* — М., 2001. — 16 с.
7. Лягина А.А. Распространенность, факторы риска развития аллергических болезней у населения городов Подмосковья и лечебно-оздоровительные мероприятия для детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 28 с.

Официальное издание Союза педиатров России. Издаётся с 2002 г.

Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объём 104 стр. **Тираж 5 000 экземпляров**

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел. (495) 132-72-04, e-mail: vsp@nczd.ru

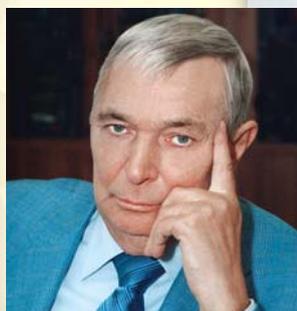
- Оригинальные статьи
- Обзоры литературы
- Лекции
- Обмен опытом
- В помощь врачу
- Клиническое наблюдение
- Социальная педиатрия и организация здравоохранения
- Из истории медицины

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Целевая аудитория

Педиатры, детские хирурги, детские диетологи, научные работники и преподаватели вузов, организаторы здравоохранения

Отдел рекламы: e-mail: rek@nczd.ru
rek1@nczd.ru
Телефон (495) 132-30-43



Главный редактор журнала —

Академик РАМН, председатель Исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей РАМН
Баранов Александр Александрович

А.А. Джумагазиев, Н.В. Сибирякова, Е.И. Казмирова

Астраханская государственная медицинская академия Росздрава

Препараты метаболического ряда при абилитации детей, рожденных от наркозависимых женщин

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ НАРКОЗАВИСИМЫХ ЖЕНЩИН. ИССЛЕДОВАНО СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ОТРАЖАЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ НА УРОВНЕ ТКАНЕЙ И ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ, И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМИНОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ (ГЛИЦИН) И КОМПЛЕКСА L-ТРЕОНИН/ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД (БИОТРЕДИН). ПРОАНАЛИЗИРОВАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ НАРКОЗАВИСИМЫХ ЖЕНЩИН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НАРКОЭМБРИОФЕТОПАТИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ, РЕАБИЛИТАЦИЯ.

Контактная информация:

Джумагазиев Анвер Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины Астраханского государственного медицинского университета
Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (851) 239-14-13
Статья поступила 04.02.2007 г., принята к печати 16.08.2007 г.

76

Хроническая наркотизация во время беременности нарушает реализацию индивидуальной биологической программы онтогенеза, что лежит в основе ухудшения состояния здоровья и качества жизни детей, их способности выполнять социальную роль в дальнейшем [1, 2]. У детей, рожденных от матерей с наркотической зависимостью, адекватным отражением метаболических нарушений на уровне тканей и организма в целом может служить активность дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), характеризующих синхронность процессов гликолиза и биологического окисления [3]. СДГ — один из ключевых ферментов конечного метаболического пути окисления углеводов, жирных кислот и аминокислот. Активность данного фермента позволяет судить об энергетическом потенциале клетки, функциональной состоятельности и количестве митохондрий. α -ГФДГ — NAD-зависимый фермент α -глицерофосфатного шунта, осуществляющего сопряжение процессов окисления и восстановления. α -ГФДГ катализирует реакцию превращения дигидроксиацетонфосфата в глицеролтрифосфат, концентрация которого оказывает регулирующее влияние на синтез жирных кислот [4].

Выявленное снижение темпов физического и нервно-психического развития у детей с наркоэмбриофетопатией на фоне общепринятого лечения (ноотропы, физиотерапия, массаж, лечебная гимнастика и др.) обусловило необходимость использования в реабилитации препаратов, влияющих на обменные процессы — аминокислоты и комплекса L-треонин/пиридоксина гидрохлорид (треонин/ B_6). Аминокислотная кислота — естественный метаболит широкого спектра действия, относится к классу заменимых аминокислот. Препарат обладает противострессорным, ноотропным, антидепрессивным действием, является нейромедиатором тормозного типа. Комбинированный препарат, состоящий из L-треонина (0,1 г) и пиридоксина гидрохлорида (0,005 г), обладает дезинтоксикационным, противострессорным, ноотропным действием, регулирует тканевый обмен. Как средство метаболической кор-

A.A. Dzhumagaziyev, N.V. Sibiriakova, Ye.I. Kazimirova

Astrakhan' State Medical Academy, Ministry of the Public Health

Metabolic medications for the rehabilitation of children born to drug-addicted women

THE AUTHORS PRESENTED THE STUDY RESULTS OF THE PHYSICAL AND NEUROPSYCHIC GROWTH OF CHILDREN, WHO WERE BORN TO DRUG-ADDICTED WOMEN. THEY STUDIED THE ACTIVE STATE OF THE DEHYDROGENASE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES, REFLECTING THE METABOLIC DISORDER AT THE TISSUE LEVEL AND BODY LEVEL IN GENERAL, AS WELL AS THE WAYS TO CORRECT THEM WITH METABOLIC THERAPY ASSISTED BY GLYCINE AND BIOTREDIN. THEY ALSO ANALYZED THE RESULTS OF THE COMPLEX THERAPY AND REHABILITATION OF THE CHILDREN, WHO WERE BORN TO DRUG-ADDICTED WOMEN.

KEY WORDS: DRUG EMBRYOPATHY, METABOLIC THERAPY, CHILDREN, REHABILITATION.

рекции указанный комплекс восстанавливает активность ферментов, уравнивает распределение по клетке органелл, восстанавливает оптимальную энзиматическую структуру популяции клеток [5].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности применения препаратов метаболического ряда у детей, рожденных от наркозависимых женщин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 53 ребенка [27 детей — основная (исследуемая) группа с наркоэмбриофетопатией; 26 детей — группа сравнения]. В основной группе было 8 детей до 1 года и 19 детей в возрасте 1–3 лет. В группу сравнения вошли дети от наркозависимых женщин, не получавшие препараты метаболического ряда (8 детей до 1 года, 18 детей в возрасте 1–3 лет). Все дети проживали в домах ребенка. На первом году жизни у детей выявлено перинатальное поражение ЦНС, в дальнейшем у них отмечали задержку психомоторного, предречевых и психоречевых развития, социальную депривацию. Дети отставали от своих сверстников в физическом развитии и чаще болели инфекционными [острыми респираторными вирусными инфекциями ($p < 0,05$), флебитом пупочной вены ($p < 0,05$), острым бронхитом ($p < 0,01$), острым ринофарингитом ($p < 0,05$), энтероколитом ($p < 0,05$)] и соматическими [дефицитной анемией ($p < 0,05$), гипотрофией ($p < 0,05$), кардиопатией ($p < 0,01$), миокардиодистрофией ($p < 0,01$), врожденными пороками сердца ($p < 0,01$), дисплазией тазобедренных суставов ($p < 0,05$), пневмопатией ($p < 0,05$)] заболеваниями.

В исследовании использовали анамнестический, клинический, цитохимический и статистические методы. При сборе анамнеза выявлено, что все женщины на протяжении периода беременности принимали наркотики (препараты опийного ряда). Клинический метод включал оценку физического и нервно-психического развития детей. Оценка физического развития проводили по региональным центильным таблицам [6]. Нервно-психическое развитие детей оценивали согласно возрастным центильным графикам подуровней нервно-психического развития, разработанным по показателям общей моторики, ручной умелости, развития речи, социальной адаптации на основе Денверского скрининг-теста сотрудниками кафедры пропедевтики детских болезней СПбГМА [7]. Лабораторные методы включали определение активности СДГ и α -ГФДГ в лимфоцитах периферической крови. Забор крови у обследованных детей проводили в декретированные сроки по общим показаниям. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., 1984–2001). В ходе статистической обработки данных использовали метод описательной статистики, для проверки значимости различий количественных и качественных признаков использовали параметрические (t -критерий) и непараметрические (χ^2 Пирсона) критерии [8].

В ходе исследования 27 детям были назначены 2 курса метаболических препаратов (аминоксусная кислота и треонин/ V_6) по 10 дней каждый с интервалом в 5 дней. Препараты метаболического ряда получали 8 детей первого года жизни и 19 детей 1–3 лет. Исходя из этого, были изучены исходные показатели ферментного статуса лимфоцитов. Исходная средняя активность СДГ ($12,28 \pm 0,53$ гр/лимф.) и α -ГФДГ ($10,09 \pm 0,47$ гр/лимф.) была ниже приводимой в литературе [Нарциссов Р.П., 1997]. Исследование СДГ и α -ГФДГ в динамике проводили после окончания второго 10-дневного курса применения

метаболических. Показаниями к применению препаратов были токсико-метаболическая энцефалопатия, синдром абстиненции.

Препарат аминоксусной кислоты применяли сублингвально или трансбуккально по 0,5 таблетки (0,05 г) или в форме порошка (полученного измельчением таблеток) за 10–15 мин до приема треонин/ V_6 . Суточная доза составила 0,1–0,15 г. Рекомендуемая доза треонин/ V_6 для детей раннего возраста — 2 мг/кг.

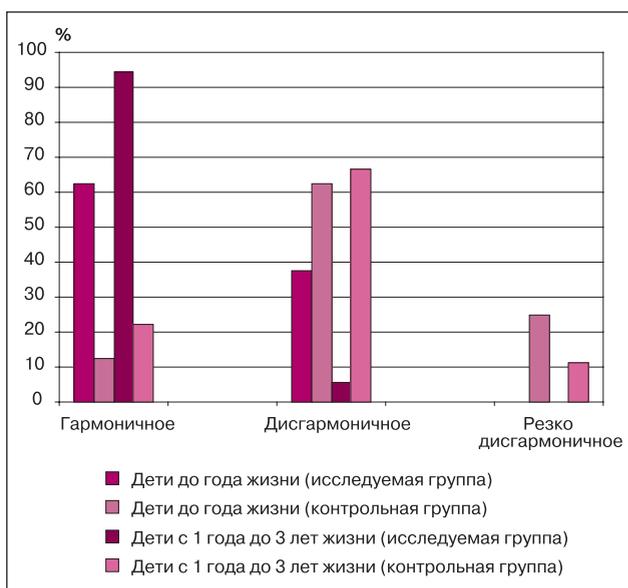
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе среди детей до 1 года (8 человек, 30,8%) гармоничное физическое развитие имели 62,5% (5), дисгармоничное — 37,5% (3), в контрольной группе — 12,5% (1; $p < 0,01$) и 62,5% (5; $p > 0,05$) соответственно. В группе сравнения также наблюдали 2 детей с резко дисгармоничным физическим развитием (25%), в основной группе детей с резко дисгармоничным физическим развитием не было ($p > 0,05$). В возрастной группе от 1 года до 3 лет в основной группе детей с дисгармоничным развитием было 5,6% (1), с гармоничным развитием — 94,4% (17), в группе контроля аналогичные показатели составили 22,2% (4; $p < 0,001$) и 66,7% (12; $p < 0,001$); кроме того, в контрольной группе было 2 детей с резко дисгармоничным развитием (11,1%; $p > 0,05$).

Таким образом, среди детей, получавших метаболические препараты, чаще отмечали гармоничное физическое развитие, по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

При исследовании нервно-психического развития были получены следующие данные. В основной группе среди детей до 1 года отставание в моторном развитии выявили в 12,5% случаев (1), в остальных случаях (7 — 87,5%) моторное развитие было нормальным; в возрастной группе от 1 года до 3 лет у всех детей (18 — 100%) моторное развитие соответствовало возрасту. В группе сравнения отставание в моторном развитии выявлено в 75% случаев (6; $p < 0,01$) среди детей до 1 года и в 38,8% случаев (7; $p < 0,01$) среди детей 1–3 лет, задержка моторного развития — в 12,5% (1; $p > 0,05$) и 5,6% (1; $p > 0,05$) соответственно, нормальное моторное развитие — в 12,5% (1; $p < 0,001$) и 55,6% (10; $p < 0,001$) соответственно. Развитие речи в основной группе было следующим: опереже-

Рис. 1. Гармоничность физического развития после применения препаратов метаболического ряда у детей с наркофетопатией



ние выявлено у 12,5% (1) детей до 1 года и 16,7% (3) детей 1–3 лет, нормальное развитие — у 75% (6) и 83,3% (15) соответственно, отставание — у 12,5% (1) детей до 1 года. В контрольной группе среди детей до 1 года случаев опережения в развитии речи не выявлено ($p > 0,05$), отставание констатировали в 75% (6; $p < 0,01$) случаев, нормальное развитие — в 25% (2; $p < 0,01$); среди детей 1–3 лет нормальное развитие речи и отставание в развитии наблюдали одинаково часто — в 50% (по 9 человек; $p < 0,01$). Навыки ручной умелости и социальная адаптация в основной группе у всех детей до 1 года соответствовали возрастной норме, у детей 1–3 лет опережение развития навыков ручной умелости отмечено в 11,1% (2) случаев, социальной адаптации — в 44,4% (8), нормальное их развитие отмечено в 88,9% (16; $p < 0,001$) и 55,6% (10; $p < 0,001$) случаев соответственно. В группе сравнения ни один ребенок не соответствовал возрастной норме по навыкам ручной умелости, наблюдали только отставание — у 87,5% (7) детей до 1 года и 94,4% (17) детей 1–3 лет, и задержку — у 12,5% (1) и 5,6% (1) соответственно; при оценке уровня социальной адаптации у детей до 1 года его нормальное развитие отмечено в 87,5% случаев (7; $p > 0,05$), отставание — в 12,5% (1; $p > 0,05$); у всех детей 1–3 лет (100%, 18) уровень социальной адаптации соответствовал возрасту ($p < 0,001$).

В основной группе количество усыновленных детей было существенно выше (96,6%), по сравнению с общим числом детей, усыновленных за это время (18,5%).

Таким образом, исследуемые дети, по моторным навыкам, развитию речи, навыкам ручной умелости и социальной адаптации, развивались лучше детей, которые не получали метаболические препараты (рис. 2 и 3). Тот факт, что почти все дети, которым была проведена метаболическая терапия, были усыновлены, косвенно свидетельствует о нормализации их психомоторного развития, поскольку усыновление является своеобразным скринингом по отбору лучших в развитии детей.

В качестве иллюстрации к сказанному выше приводим клиническое наблюдение.

Ребенок Н., девочка, дата рождения — 04.07.02. Диагноз: «Последствия перинатального поражения ЦНС в форме задержки психоречевого развития с нарушениями в поведении и эмоциональными расстройствами. Инфекция мочевых путей, ремиссия. Вираз туб. проб. Наркотическая эмбриофетопатия».

Анамнез: ребенок от I беременности, I преждевременных родов (на 33-й нед). Мать — шприцевая наркоманка (стаж 6–7 лет). Беременность протекала на фоне гестоза, угрозы прерывания. Роды в ягодичном предлежании.

Масса тела при рождении 2400 г, рост 31 см, окружность головы 32 см, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин 6 и 7 баллов соответственно. Состояние при рождении очень тяжелое, обусловленное СДР смешанного генеза, признаками незрелости. С рождения вскармливалась сцеженным молоком. На 3-и сут переведена в отделение II этапа выхаживания недоношенных детей городской клинической больницы для новорожденных. Состояние средней тяжести. Признаки морфологической незрелости, синдром угнетения ЦНС, конъюгационная желтуха средней тяжести. В дальнейшем симптомы угнетения сменились признаками повышенной нервно-рефлекторной возбудимости: повышение мышечного тонуса до гипертонуса в сгибателях рук, аддукторах бедер, тремор подбородка, беспокойство, раздражительность. При нейросонографии выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, субэпендимальные псевдокисты.

Рис. 2. Нервно-психическое развитие детей первого года жизни после применения препаратов метаболического ряда

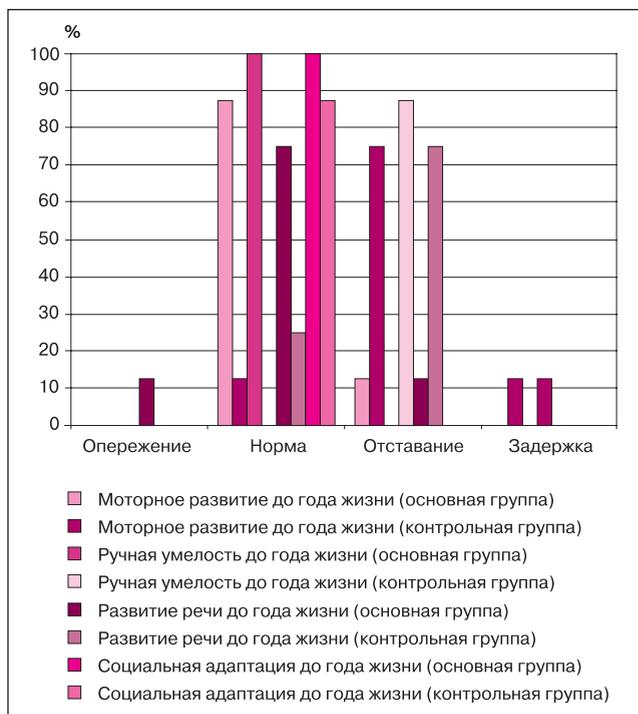
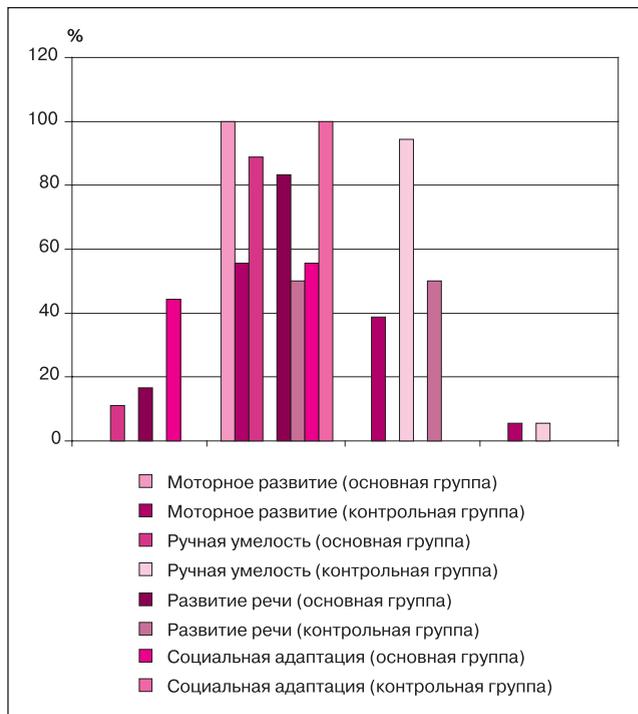


Рис. 3. Нервно-психическое развитие детей 1–3 лет жизни после применения препаратов метаболического ряда



Ребенку проведено необходимое обследование и лечение. Общее число койко-дней — 27. В возрасте 1 мес переведена в соматическое отделение ОДКБ с диагнозом: «Недоношенность II ст. Пупочная грыжа. Киста круглой связки матки справа. Анемия легкой степени».

В возрасте 6 мес ребенка перевели в городской специализированный дом ребенка № 2 с диагнозом: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром двигательных нарушений. Синдром задержки психомоторного развития». Была осмотрена специалистами, заключение педиатра

тра: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Пупочная грыжа. Железодефицитная анемия II ст.»; невролога: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром двигательных нарушений. Синдром задержки моторного развития»; хирурга: «Киста круглой связки матки. Гемангиома на I пальце правой стопы»; ортопеда: «Приводимая контрактура бедер». Физическое развитие дисгармоничное, отстает в нервно-психическом развитии на 2 эпикризных срока. У ребенка были выявлены следующие стигмы дисэмбриогенеза: паховая грыжа, брахицефалия, гипоплазия нижней челюсти. Заключение: Группа риска — VII. Резистентность снижена. Группа здоровья — III. Перенесенные заболевания в доме ребенка: ОРВИ, острый бронхит, острый ринофарингит, острый трахеобронхит. Проводимая реабилитация.

В 1 год 4 мес: медицинская — курс нейропротекторов, сосудистых препаратов; дефектолого-логопедическая — выработка понимания слов, обучение действиям с игрушками.

В 1 год 7 мес: медицинская — ЛФК, массаж, витамины группы В, в этом же возрасте были назначены два 10-дневных курса метаболических препаратов с интервалом в 5 дней; дефектолого-логопедическая — выработка понимания слов, обогащение пассивного словаря.

В 1 год 10 мес: дефектолого-логопедическая — обучение названиям предметов, действиям с облегченными словами, развитие речевой активности.

В 2 года: дефектолого-логопедическая — развитие внимания, слухового и тактильного восприятия, развитие мелкой моторики.

Эпикриз в 1 год: состояние средней степени тяжести, обусловленное неврологической симптоматикой, метаболическими нарушениями. Физическое развитие дисгармоничное. Психомоторное развитие отстает от нормы.

Эпикриз в 1 год 6 мес: состояние удовлетворительное. Физическое развитие остается дисгармоничным. Жалобы обслуживающего персонала на бурные аффективные реакции в виде двигательной расторможенности, плача. Периодически отмечается агрессивность по отношению к детям.

Эпикриз в 2 года: состояние стабильное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Навыки самообслуживания привиты. Внимание неустойчивое, быстро истощается.

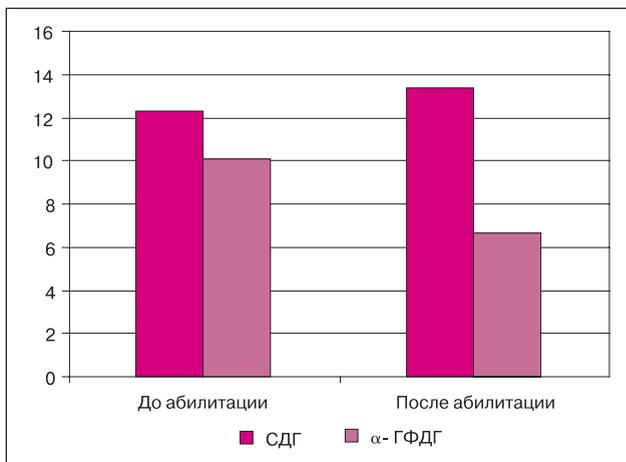
Эпикриз в 3 года: общее состояние удовлетворительное. Физическое развитие среднее, гармоничное. Внутренние органы без патологии. Заключение невролога: движения соответствуют возрасту, в поведении стала более спокойна, меньше агрессии.

При анализе лабораторных данных установлено, что СДГ и α -ГФДГ до реабилитации составляли 12,0 гр/лимф. и 11,2 гр/лимф. соответственно, после реабилитации — 13,6 гр/лимф. и 6,4 гр/лимф. соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morena V., Teres F.O., Moyano I. et al. // An. Esp. Pediat. — 1988. — V. 28, № 1. — P. 9–14.
2. Amiel-Tison C., Maillard F., Lebrum F. et al. Neurological and physical maturation in normal growth singletons from 37 to 41 weeks' gestation // Early Human Dev. — 1999. — V. 54. — P. 145–156.
3. Нарциссов Р.П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии. Актовая речь. — М., 1997. — 45 с.
4. Ленинджер В. Основы биохимии — М., 1985. — 580 с.

Рис. 4. Уровни СДГ и α -ГФДГ до и после абилитации



Примечание:

СДГ — сукцинатдегидрогеназа;

α -ГФДГ — α -глицерофосфатдегидрогеназа.

В возрасте 3 лет девочка выбыла в семью.

У данного ребенка имело место проявление внутриутробной наркотической интоксикации. После проведенной абилитации его поведение стало более спокойным, менее агрессивным. Сохранились последствия поражения ЦНС в форме задержки психоречевого развития с нарушениями в поведении и эмоциональными расстройствами. Что касается физического развития, то из дисгармоничного оно стало гармоничным.

Как показали результаты лабораторного исследования, после абилитации средняя активность ферментов была следующей: СДГ — $13,41 \pm 0,95$ гр/лимф. (то есть без существенных изменений, $p > 0,05$), α -ГФДГ — $6,68 \pm 0,43$ гр/лимф. (снижение почти в 2 раза; $p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, метаболическую терапию следует начинать с грудного возраста. При необходимости курсы можно повторять до 3–4 раз в год.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы. Применение препаратов аминокислоты и треонина/ B_6 у детей с наркоэмбриофетопатией приводит к улучшению параметров нервно-психического и физического развития. Наряду с этим, использование метаболических препаратов приводит к нормализации показателей α -глицерофосфатного шунта.

Таким образом, повышение уровня диагностики последствий наркоэмбриофетопатии у детей, их своевременная абилитация, улучшение адаптации этого контингента больных крайне необходимы для поднятия на более высокий уровень интеллектуального развития, трудоспособности и здоровья населения в целом.

Э.И. Пильгуй, Л.С. Намазова

НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение местноанестезирующего крема у детей при удалении элементов контагиозного моллюска

КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК — РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ДЕРМАТОЗ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА. УДАЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ СОПРОВОЖДАЕТСЯ БОЛЕВЫМИ ОЩУЩЕНИЯМИ И СПОСОБСТВУЕТ РАЗВИТИЮ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА. В ДАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОВОДИЛАСЬ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА ПРИ УДАЛЕНИИ ЭЛЕМЕНТОВ КОНТАГИОЗНОГО МОЛЛЮСКА. В СТАТЬЕ ОТОБРАЖЕНЫ ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОНТАГИОЗНЫЙ МОЛЛЮСК, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, ОЦЕНКА БОЛИ, ДЕТИ.

80

Контактная информация:

Пильгуй Элеонора Игоревна,
младший научный сотрудник отдела
стационарозамещающих технологий
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119296, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 10.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Анализ публикаций на тему боли у детей, вызванной медицинскими процедурами, свидетельствует о нарастающем интересе к этой проблеме. Внимание отечественных и зарубежных специалистов: педиатров, детских анестезиологов, психологов, — обращено к вопросам оценки степени боли и совершенствования методов обезболивания у детей при проведении болезненных манипуляций.

Долгое время бытовало мнение, что дети устойчивы к болевому воздействию, а польза от проводимой лечебной процедуры значительно важнее, чем эмоциональная реакция ребенка [1–5]. До середины 1970-х годов не проводилась адекватная анальгезия в неонатальном периоде, исходя из убеждения о незрелости периферических болевых рецепторов, неполной миелинизации проводящих нервных волокон [1, 4, 5].

Однако исследования последних лет показали, что болевые воздействия вызывают у детей патологические реакции. К их числу относятся такие нарушения как энурез, потеря недавно сформировавшихся навыков у детей младшего возраста, перевозбуждение, трудности засыпания, ночные кошмары, негативные эмоциональные реакции, избегающее поведение ребенка [2].

Во время и после болевого воздействия отмечается повышение артериального давления, изменение частоты и ритма сердечных сокращений, частоты и механики дыхания, при длительном плаче ребенка возможно повышение внутричерепного давления [5].

E.I. Pilgui, L.S. Namazova

Research Institute of Preventive Paediatrics and Medical
Rehabilitation
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Application of local anaesthetic cream among children, while removing elements of contagiosum epitheliale

CONTAGIOSUM EPITHELIALE IS A WIDE-SPREAD DERMATOSIS AMONG YOUNGER AND PRETEEN CHILDREN. THE REMOVAL OF ELEMENTS IS ACCOMPANIED WITH THE SENSATIONS OF PAIN AND CONDUCTIVE TO THE DEVELOPMENT OF THE ADVERSE PSYCHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL RESPONSES OF THE CHILD'S BODY. IN THE PRESENT RESEARCH THE AUTHORS EVALUATED THE EFFICACY OF THE LOCAL ANAESTHETIC WHILE REMOVING ELEMENTS OF CONTAGIOSUM EPITHELIALE. THE ARTICLE PRESENTS AETIOLOGY, CLINICAL PECULIARITIES, NEW METHODS OF DIAGNOSTICS AND DISEASE TREATMENT.

KEY WORDS: CONTAGIOSUM EPITHELIALE, ANESTHESIA, PAIN EVALUATION, CHILDREN.

К числу часто встречающихся болезненных, психотравмирующих манипуляций относится удаление элементов контагиозного моллюска. Контагиозный моллюск (*Molluscum contagiosum*) — доброкачественное инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызываемое ДНК-содержащим оспеноподобным вирусом. Возбудитель относится к семейству *Poxviridae*, роду *Molluscipoxvirus*, имеет овальную или прямоугольную форму, размер 230×330 нм. Проникая в клетки микроорганизма, вирус оказывает цитопатическое действие, способствуя образованию множественных внутриплазматических включений (моллюсковых телец) [6]. Заражение происходит при непосредственном контакте с больным, через инфицированные предметы обихода, игрушки, половым путем. Инкубационный период составляет от 2 нед до 2–6 мес. Клиническая картина дерматоза характеризуется образованием на коже или слизистых полушаровидных папул (узелков) телесного, бледно-розового цвета, размером от 1 мм до 15 мм в диаметре, с пупковидным вдавлением в центре или без него (рис.).

Характерной особенностью является появление белой кашицеобразной массы при надавливании на элемент пинцетом. Заболевание имеет склонность к рецидивам. Излюбленной локализацией являются лицо, грудь, внутренняя поверхность бедер, наружные половые органы. Клинические проявления заболевания могут быть представлены единичными и множественными высыпаниями. По данным исследований у детей, часто страдающих ОРИ, имеющих в анамнезе вирусные и бактериальные инфекции (герпетическая, папилломавирусная, воспалительные заболевания ЛОР-органов) наблюдаются более распространенные и часто рецидивирующие формы дерматоза.

В ходе обследования у таких детей обнаружены признаки измененного функционирования иммунной системы, выражающиеся в снижении показателей Т-клеточного звена иммунитета [7]. В связи с чем в терапию указанных форм заболевания должны быть включены иммуномодуляторы и противовирусные препараты наружного и системного применения [7]. Дифференциальная диагностика в большинстве случаев не пред-

Рис. Клинические проявления контагиозного моллюска



ЭМЛА®

Зачем терпеть боль

- Крем для обезболивания болезненных манипуляций на коже и слизистых
- Уменьшает страх перед болью
- Теперь прививки и уколы можно делать без слез



Краткая инструкция по применению препарата ЭМЛА (крем 5%)
Рег. уд. П № 014033.01 от 07.10.2005

Состав: 1 г крема ЭМЛА содержит лидокаина 25 мг, прилокаина 25 мг.

Показания: поверхностная анестезия

- кожи:
- при проведении пункций (инъекции или пробы крови) и для катетеризации сосудов;
- при поверхностных хирургических вмешательствах.
- слизистой половых органов перед поверхностными хирургическими вмешательствами или инфльтрационной анестезией
- язв нижних конечностей для облегчения механической очистки/хирургической обработки

Дозировка и способ применения:

Наружно, на кожу или слизистую оболочку. Доза должна соответствовать обрабатываемой поверхности и не должна превышать 1 г крема на 10 см².

Возраст	Площадь нанесения	Продолжительность аппликации
0-3 мес	максимально 10 см ² (суммарно 1 г крема) (максимальная суточная доза)	1 час (важно: не более 1 часа)
3-12 мес	максимально 20 см ² (суммарно 2 г крема)	1 час
1-6 лет	максимально 100 см ² (суммарно 10 г крема)	1 час, максимум 5 часов
6-12 лет	максимально 200 см ² (суммарно 20 г крема)	1 час, максимум 5 часов

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к местным анестетикам амидного типа или любому другому компоненту препарата;
- недоношенные новорожденные, родившиеся при сроке беременности менее 37 недель.

Особые указания и меры предосторожности:

Не наносить на открытые раны, за исключением язв нижних конечностей.

У пациентов с атопическим дерматитом может быть достаточно 15-30 минутной аппликации. Соблюдать осторожность при нанесении препарата на слизистую половых органов у детей (из-за недостатка данных по абсорбции препарата). Однако, у новорожденных при обрезании крайней плоти доказана безопасность использования препарата в дозе 1 г.

Не следует наносить крем ЭМЛА на поврежденную барабанную перепонку или в других случаях возможного проникновения крема в среднее ухо.

Не следует наносить крем на открытые раны. Не наблюдалось снижения реакции при использовании крема ЭМЛА. С особой осторожностью наносить крем ЭМЛА вблизи глаз, т.к. препарат вызывает раздражение слизистой оболочки роговицы. Не наносить на поврежденную барабанную перепонку.

До получения дополнительных данных клинических исследований не следует применять крем ЭМЛА:

- Перед внутрикожным введением живой вакцины, например, такой как БЦЖ. В этом случае нельзя исключить взаимодействие активных ингредиентов крема ЭМЛА и вакцины;
- у детей в возрасте до 12 месяцев на фоне приема препаратов, индуцирующих развитие метгемоглобинемии.

Беременность и лактация

Лидокаин и прилокаин могут проникать в ткани плода. Однако, на настоящий момент отсутствуют данные о специфических нарушениях репродуктивной функции. Лидокаин и, возможно, прилокаин, экскретируются с грудным молоком в минимальных количествах, не представляющих риска для ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:

У пациентов, получающих препараты, индуцирующие развитие метгемоглобинемии (например, препараты, содержащие сульфогруппу), крем ЭМЛА может способствовать повышению концентрации метгемоглобинемии в крови.

При лечении другими местными анестетиками и структурно сходными с ними препаратами следует принимать во внимание риск усиления системных эффектов при использовании высоких доз крема ЭМЛА.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению

ставляет затруднений и основывается на клинической картине заболевания, хотя нередки атипичные формы контактного моллюска: гигантские, ороговевающие, милиа- и акнеподобные элементы. Возможно присоединение вторичной инфекции с развитием экзематизации процесса. При необходимости используют лабораторные методы диагностики: бактериоскопический (обнаружение «моллюсковых телец» в содержимом узелков) и недавно разработанный в России метод идентификации вируса с помощью полимеразной цепной реакции, позволивший повысить качество и достоверность диагностики атипичных форм дерматоза [7].

Терапия заключается в удалении папул различными способами, хотя, по мнению некоторых авторов, возможна аутоинокуляция элементов, и лечения в связи с этим не требуется. Но этот путь не всегда оправдан, так как в большинстве случаев наблюдается распространение высыпаний. Больной ребенок становится источником вирусной инфекции и его нахождение в организованных коллективах нежелательно или даже противопоказано.

На сегодняшний день, в период активного внедрения аппаратных методов лечения в дерматологическую практику, все чаще используют крио- и лазерное воздействие на элементы моллюсков. При этом следует подчеркнуть, что при неправильной и непоследовательной технике удаления возможно развитие ряда осложнений: косметических дефектов в виде рубцовой атрофии кожи, большей диссеминации вирусного процесса.

Поэтому наиболее эффективным и безопасным способом лечения в России и за рубежом остается метод механического удаления папул пинцетом или выскабливание ложечкой Фолькмана с последующей обработкой дезинфицирующим средством. Наряду с преимуществами указанный способ, как и вышеперечисленные, имеет существенный недостаток — наличие выраженных болевых ощущений в момент выполнения лечебной манипуляции. Этот негативный эффект может быть устранен с помощью средств местной анестезии. Однако, существующие местные анестетики (анестезин, лидокаин, аметокаин и др.), обеспечивая хорошее обезболивание слизистых оболочек, развитие инфильтрационной и проводниковой анестезии, являются неэффективными для анестезии кожных покровов или имеют ограничения по возрасту. Изучение научной литературы и практических рекомендаций по поиску эффективных методов обезболивания при удалении элементов контактного моллюска не дало положительного результата.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка обезболивающего эффекта 5% крема ЭМЛА (AstraZeneca, Швеция) при удалении элементов контактного моллюска у детей.

Созданный в 1980-х годах крем EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics, эутектическая смесь местных анестетиков) является водно-масляной эмульсией лидокаина и прилокаина (1:1), основным качеством которой, является способность действующих компо-

нентов при попадании на кожный покров, переходить из кристаллического в жидкое состояние, обеспечивая хорошую абсорбирующую способность.

На сегодняшний день крем ЭМЛА успешно используется у детей при венепункциях, катетеризации периферических вен, криотерапии плоских гемангиом, проведении *circumcisio* и др. [8–10].

На базе отдела стационарозамещающих технологий НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН под наблюдением находилось 16 детей (7 мальчиков и 9 девочек) в возрасте от 2 до 10 лет с различной степенью выраженности высыпаний контактного моллюска.

Процедура обезболивания и удаления элементов проводилась в присутствии родителей и с их согласия.

Крем наносился на место расположения патологических элементов и накрывался окклюзионной пленкой, прилегающей к набору.

Через 50–60 мин производилось снятие пленок и удаление остатков крема ватным тампоном, после чего осуществлялось удаление элементов косметическим пинцетом.

Для оценки выраженности боли у детей принято использовать разные методики, основанные на анализе эмоциональных, поведенческих и физиологических реакций организма. Их выбор определяется возрастом, интеллектуальным развитием пациента, особенностями патологического процесса, целью исследования. Существует мнение, что поведенческие и эмоциональные реакции ребенка более достоверно отражают ощущение комфортности, чем изменения его физиологических параметров.

Для оценки боли в нашем исследовании использовались следующие признаки:

- настроение ребенка — уравновешенное или негативное (нежелание ребенка проводить процедуру, отталкивание, стремление покинуть кабинет);
- выражение лица — спокойное, или появление плача;
- положение тела — спокойное, или двигательное беспокойство (отдергивание конечностей, укрывание области с высыпаниями).

Исследование проводилось в два этапа. В ходе I этапа изучалась реакция детей на нанесение крема, в ходе II — реакция на удаление элементов контактного моллюска на фоне применения крема.

Сопоставлялась частота негативных реакций пациентов при удалении элементов по сравнению с нанесением крема. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

При нанесении крема негативное настроение, плач отмечались у одной девочки, двигательное беспокойство у двух детей. Во время удаления элементов негативное настроение, плач сохранялись у той же девочки, у трех детей наблюдалось двигательное беспокойство. Однако, эти различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что при удалении элементов контактного моллюска на фоне

анестезии не наблюдалось ухудшения самочувствия детей (табл.).

Негативные реакции у 3 детей на манипуляции скорее были связаны с эмоциональными реакциями на посторонних и особенностями возрастного периода пациентов (средний возраст составлял 2 года).

Таким образом, можно сделать вывод, что применение 5% крема ЭМЛА обеспечивает хороший обезболивающий эффект. Важным условием адекватной анестезии является правильная техника наложения крема, окклюзионной повязки и соблюдение рекомендуемого времени экспозиции.

По-видимому, использование указанного препарата при удалении элементов контактного моллюска должно являться обязательным условием при терапии данного дерматоза в качестве профилактики последствий боли и формирования негативного отношения ребенка к любым лечебным манипуляциям в будущем.

В заключение можно привести цитату из раздела «обезболивание» в «Neonatal Formulary»: «При каких-либо сомнениях руководствуйтесь следующим правилом: поступайте с ребенком так, как вы хотели, чтобы поступали с вами» [5].

Таблица. Частота негативных реакций пациентов на проведение медицинских манипуляций

Вид реакции		Нанесение крема n = 16	Удаление элементов n = 16	Достоверность различий
Негативное настроение	абс. %	1 6,3	1 6,3	> 0,05
Плач	абс. %	1 6,3	1 6,3	> 0,05
Двигательное беспокойство	абс. %	2 12,5	3 18,7	> 0,05

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев К.И. Роль медсестры в профилактике болевых ощущений у детей // Медицинская сестра. — 2005. — № 8. — С. 5–10.
2. Клипинина Н.В. Некоторые особенности восприятия и переживания боли детьми: взгляд психолога // Рус. мед. журн. — 2007. — 9 с.
3. Снисарь В.И. Боль у детей // Здоровье Украины, 2007.
4. Степанов А.А., Язык Г.В., Намазова Л.С. Метод профилактики боли у детей раннего возраста при вакцинации // Педиатрич. фармакол. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 82–85.
5. Шабалов Н.П., Иванов С.Л. Боль и обезболивание в неонатологии // М., 2004.
6. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. // Руководство для врачей. — М., 1999. — Т. 1, 462 с.
7. Кондрахина И.Н. Оптимизация лечения детей, больных контактным моллюском, на основании изучения клинических и

иммунологических показателей (клинико-лабораторное исследование): дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.

8. Ражев С.В., Степаненко С.М., Гераськин А.В., Хусаинов Б.Э. Опыт использования ЭМЛА-крема для обезболивания у детей в условиях хирургического стационара одного дня // Анестезиол. и реаниматол. — 1999. — № 4. — 52 с.

9. Topical anaesthesia of the skin: a review. J.A. Freeman, E. Doyle, N.S. Morton // Department of Anaesthetics, Royal Hospital for Sick Children, Yorkhill, Glasgow, UK.

10. Быков М.В., Айзенберг В.Л., Жиряков Д.Д., Тиуков И.В., Анбушинов В.Д., Кутузова И.В. Опыт применения местно-анестезирующего крема ЭМЛА при катетеризации периферических вен у детей // Вестник интенсивной терапии. — 2002, № 1, Анестезиология.

Информация Союза педиатров России

Продолжение. Начало на стр. 25.

В состоявшихся выступлениях подчеркивалась роль Союза педиатров России, как старейшего профессионального сообщества, и педиатрической науки в сохранении и совершенствовании педиатрической службы. Констатировалось, что в настоящее время в стране крайне низок уровень доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи детям. Так, в 2006 г. объем оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи детям составил лишь 25% от необходимого уровня. Это во многом обусловлено неразвитостью сети учреждений, оказывающих данные виды помощи, низкой материально-технической оснащенностью детских стационаров регионального уровня, несовершенством системы финансирования.

Подчеркивалась необходимость расширения спектра профилактических программ (вакцинопрофилактика, неонатальный скрининг, охрана репродуктивного здоровья) и мероприятий по повышению доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи детям в рамках приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Демография».

В связи с изложенным участники Пленума Научного совета по педиатрии РАМН и Минздравсоцразвития России считают целесообразным обратиться:

1. В Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

1.1. В рамках реализации и расширения приоритетного национального проекта «Здоровье» предусмотреть:

— продолжение работы по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации с учетом необходимости расширения Национального календаря прививок: вакцинация против инфекций, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гемофильной палочкой инфлюэнцы, ротавирусами и папилломавирусами;

— дальнейшее расширение и совершенствование программы неонатального скрининга;

— продолжение работы по повышению доступности высокотехнологичной помощи детям путем расширения сети учреждений, улучшения материально-технической базы региональных детских стационаров и совершенствования системы их лицензирования, увеличения объемов оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи детям, совершенствования финансирования единицы объема высокотехнологичной помощи (дифференцированный подход в зависимости от нозологической формы);

Продолжение — см. стр. 108.

О.В. Рязанова, А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, С.И. Полякова, Т.В. Строкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения энтерального питания при лечении ребенка со стенозирующей формой болезни Крона

ПРИВОДИТСЯ ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ РЕДКОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ КРОНА У РЕБЕНКА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРЕПИЛОРИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕ ЖЕЛУДКА И ОСЛОЖНЕНИЕМ В ВИДЕ СТЕНОЗИРОВАНИЯ. В СВЯЗИ С РАЗВИТИЕМ КЛИНИКИ ВЫСОКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ, ДЕВОЧКЕ БЫЛО ПРОВЕДЕНО ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. УЧИТЫВАЯ РАННИЙ ВОЗРАСТ РЕБЕНКА, НАЛИЧИЕ ГИПОТРОФИИ, НИЗКУЮ АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ, НЕ ТРЕБУЮЩУЮ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ИЛИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ, А ТАКЖЕ НЕВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ, ДЕВОЧКЕ БЫЛО НАЗНАЧЕНО ПОЛНОЕ ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ СМЕСЬЮ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА MODULEN IBD, НА ФОНЕ КОТОРОГО ОТМЕЧАЛАСЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИНАМИКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БОЛЕЗНЬ КРОНА, ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ, ДЕТИ.

84

Контактная информация:

Потапов Александр Сергеевич,
доктор медицинских наук,
заведующий гастроэнтерологическим
отделением с гепатологической группой
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д.2/62,
тел. (495) 134-15-82
Статья поступила 15.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Болезнь Крона — это хроническое неспецифическое рецидивирующее воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся сегментарностью, трансмуральным поражением с образованием воспалительных инфильтратов и глубоких язв, которые нередко осложняются кровотечением, перфорацией, образованием свищей, стриктур и перианальных абсцессов [1, 2]. Этиология болезни Крона до конца не известна. Считается, что ее развитию у детей способствуют наследственная предрасположенность, стресс, нарушения иммунной системы, инфекционные заболевания (в том числе кишечные инфекции), раннее введение прикорма или сочетание нескольких этих факторов [3]. Наличие у детей антител к белку коровьего молока некоторые исследователи рассматривают как один из факторов риска развития заболевания [4]. Патогенез болезни Крона изучен недостаточно, однако доказано важное значение аутоантител и измененной продукции цитокинов в развитии и прогрессировании заболевания. Болезнь Крона у детей раннего возраста встречается редко, однако последнее время отмечается неуклонный рост частоты встречаемости и «омоложение» заболевания [5].

Очаг воспаления при болезни Крона может быть локализован в любом отделе ЖКТ. Наиболее часто поражаются стенки тонкой и толстой кишки. Часто встречаются сочетанные поражения. Описаны случаи вовлечения в процесс воспаления слизистой оболочки полости рта, двенадцатиперстной кишки, червеобразного отростка. Локализация воспалительного процесса при болезни Крона в желудке составляет у взрослых 2–4%, у детей в мировой литературе описаны лишь единичные случаи [1, 6].

Симптоматика болезни Крона неспецифична и зависит от локализации воспаления. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются астенический и

**O.V. Ryazanova, A.S. Potapov, Ye.G. Tsimbalova,
S.I. Poliakova, T.V. Strokov**

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

**Application experience
of the enteral feeding
in a patient with
the stenosing form
of Crohn's disease**

THE ARTICLE DESCRIBES THE RARE FORM OF CROHN'S DISEASE ACQUIRED BY A CHILD WITH THE LOCALIZATION IN THE PREPYLORIC STOMACH SECTION AND STENOSING COMPLICATIONS. DUE TO THE DEVELOPMENT OF THE ACUTE BOWEL OBSTRUCTION, THE GIRL UNDERWENT A SURGERY. TAKING INTO ACCOUNT HER YOUNG AGE, HYPOTROPHY, LOW ACTIVITY OF INFLAMMATION AS WELL AS THE INABILITY OF THE PERORAL ADMINISTRATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS DURING THE POSTOPERATIVE PERIOD, THE GIRL WAS PRESCRIBED FULL ENTERAL FEEDING WITH MODULEN IBD MEDICAL MIXTURE FOR THE PATIENTS SUFFERING FROM THE INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES AGAINST WHICH THE DOCTORS NOTED THE POSITIVE CLINICAL AND LABORATORY DYNAMICS.

KEY WORDS: CROHN'S DISEASE, ENTERAL FEEDING, CHILDREN.

болевого абдоминальный синдромы, диарея, потеря массы тела. У детей заболевание может протекать без четкой симптоматики, когда единственным клиническим проявлением становится отставание в физическом развитии. Особенности болезни у детей являются также непрерывное или часто рецидивирующее течение, более обширные и тяжелые поражения, высокая частота внекишечных проявлений, задержка полового развития. При локализации воспаления в верхних отделах ЖКТ характерны тошнота, рвота, клиника высокой кишечной непроходимости [7, 8].

При обследовании пациентов с болезнью Крона параметры клинических, биохимических и иммунологических анализов крови не отличаются от нормы или наблюдаются неспецифические изменения, характерные для хронического системного воспаления [9]. В связи с этим диагностика заболевания основывается, в первую очередь, на результатах эндоскопических и гистологических методов исследования. Эзофагогастроэнтероуденоскопия и колоноскопия позволяют визуализировать слизистую оболочку ЖКТ, оценить характер и распространенность поражения. Для гистологической картины болезни Крона характерно прерывистое трансмуральное поражение кишечной стенки. Наличие специфических гранул является отличительной чертой болезни Крона, однако встречается редко [10].

Основными направлениями терапии болезни Крона являются: диета, медикаментозное, хирургическое лечение и психотерапия. Медикаментозное лечение включает назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидов местного и системного действия, иммуносупрессивной и антицитокиновой терапии. Данные препараты назначаются в зависимости от клинической и эндоскопической активности заболевания и локализации воспаления.

Подходы к лечению болезни Крона в педиатрии имеют некоторые особенности. Применение глюкокортикостероидов усугубляет задержку физического и полового развития, приводит к нарушению минерализации костной ткани, иммуносупрессивные препараты угнетают кроветворение. Кроме того, использование таблетированных форм у детей раннего возраста затруднительно. При невозможности применения стандартных схем лечения, терапией выбора болезни Крона становится энтеральное питание с использованием низко- или высокомолекулярных смесей. Результаты исследований подтверждают эффективность применения энтерального питания в качестве самостоятельного метода лечения или в комбинации со стандартной лекарственной терапией для индукции и продления периода ремиссии болезни Крона [12–15]. Эффективность диетотерапии обусловлена снижением функциональной нагрузки на пораженные отделы кишечника, улучшением трофического статуса, восстановлением баланса между концентрациями про- и противовоспалительных цитокинов [13].

Полноценной сбалансированной смесью на основе казеина для лечебного питания больных с воспалительными заболеваниями кишечника является Modulen IBD (Nestle, Швейцария), который содержит трансформирующий фактор роста β (TGF- β 2), определяющий его терапевтическое действие. Углеводы смеси представлены полимером глюкозы, липиды — молочным жиром (55,6%), кукурузным маслом (13,9%) и среднецепочечными триглицеридами (26%). При стандартном разведении энергетическая ценность 1 мл продукта составляет 1 ккал, осмолярность — 315 мОсм/л. Смесь содержит адекватное количество витаминов и минеральных веществ. Может использоваться в качестве единственного источника питания в активной фазе болезни или как дополнительное питание в любом периоде заболевания, не содержит лактозу и глютен, вводится перорально или через зонд. Показаниями к применению являются необходимость индукции или поддержания ремиссии, задержка роста и дефицит массы тела. Клинические испытания доказывают эффектив-

ность препарата, улучшение результатов клинико-лабораторных, эндоскопических и гистологических исследований у детей с болезнью Крона [12].

Приводим клинический случай применения этой лечебной смеси для энтерального питания у ребенка со стенозирующей формой болезни Крона.

Больная С. поступила в гастроэнтерологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в возрасте 4 года 3 мес с жалобами на обильную рвоту 1–2 раза в сут, субфебрилитет, отсутствие аппетита, слабость, быструю утомляемость, запоры.

Из анамнеза известно, что девочка от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза второй половины. Роды срочные, физиологичные, вес при рождении 3150 г, рост — 51 см. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. С 1 мес находилась на искусственном вскармливании. В весе прибавляла хорошо. С 1,5 мес состоит на учете у аллерголога по поводу атопического дерматита, отмечались частые ОРВИ. Наследственность не отягощена.

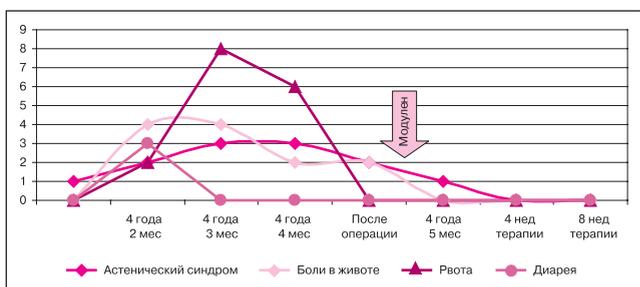
В возрасте 2,5 лет у ребенка наблюдался эпизод моноартрита коленного сустава, купированный применением нестероидных противовоспалительных препаратов. В 4 года 2 мес на фоне полного здоровья появились эпизоды обильной рвоты после каждого приема пищи, боли в животе, субфебрилитет, учащение стула до 3 раз в сут. При обследовании — лейкоцитоз до 12×10^9 /л, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг формулы крови влево, ускорение СОЭ до 15 мм/ч. При копрологическом исследовании реакция на скрытую кровь слабо положительная. На фоне симптоматической терапии ферментами, антацидами, спазмолитиками, прокинетики, биопрепаратами отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения частоты рвоты, усиления болевых абдоминального синдрома, появления запоров, в связи с чем, девочка была госпитализирована в стационар. Динамика клинических проявлений заболевания представлена на рис. 1.

При поступлении в клинику (возраст 4 года 3 мес) девочка была вялой, капризной, аппетит снижен, температура тела субфебрильная.

◆ При осмотре отмечалась гипотрофия 1-й степени, живот обычной формы и размера, симметричный, при пальпации чувствительный в эпигастральной области. Стул небольшими объемами, 1 раз в 2–3 дня.

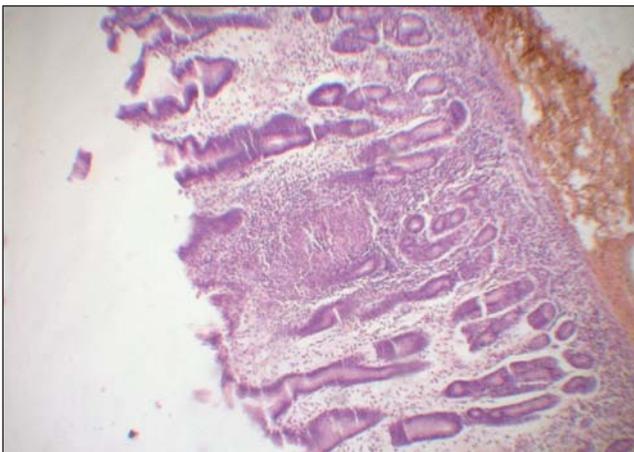
◆ При лабораторных исследованиях отмечались признаки железодефицитной анемии легкой степени тяжести, умеренный лейкоцитоз до $12,2 \times 10^9$ /л, выраженная токсическая зернистость нейтрофилов, ускорение СОЭ до 22 мм/ч, гипоальбуминемия до 27,8 г/л, увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до 943 мВ (норма 109–352 мВ). Наблюдалось увеличение уровней провоспалительных цитокинов: интерлейкина 12 (ИЛ 12) до 160,7 пг/мл (норма $25,6 \pm 0,3$ пг/мл), и фактора некроза опухоли (ФНО α) до 91,9 пг/мл (норма $3,03 \pm 1,13$ пг/мл) а также титра перинуклеарных антинейтрофильных аутоантител (p-ANCA) до 1:1280 (в норме отсутствуют).

Рис. 1. Динамика клинических проявлений у пациентки с болезнью Крона



- ◆ Ультразвуковое исследование показало наличие тканевого образования в пилорическом отделе желудка размером 63×35 мм.
- ◆ При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пищевод был свободно проходим, его слизистая оболочка розовая, блестящая, сосудистый рисунок четкий, кардия смыкалась полностью, перистальтика была сохранена. В желудке наблюдалось большое количество мутной слизи, химус, складки утолщены, отечны, слизистая оболочка ярко гиперемирована, в области привратника определялись гроздевидные разрастания, полностью перекрывающие его просвет. Препилорический отдел был непроходим. При взятии биопсии ткань слизистой оболочки рыхлая, отмечалась контактная кровоточивость.
- ◆ Гистологическое исследование биоптатов пилорического отдела желудка выявило наличие эпителиоидноклеточных гранул в собственной пластинке слизистой (рис. 2), гранулемы с наличием сосудов без очага казеозного некроза. Слизистая оболочка с полиповидной гиперплазией, регенераторными изменениями, выраженным хроническим воспалением высокой степени активности. В просвете желез были обнаружены скопления лейкоцитов по типу крипт-абсцессов. Выявлены очаговые рубцовые изменения, фрагменты грануляционной ткани, покрытые широким слоем гнойно-некротических масс.
- ◆ Учитывая наличие признаков болезни Крона по данным клинико-лабораторного, эндоскопического и морфологического исследований, для исключения поражения кишечника девочке была проведена колоноскопия. При исследовании осмотрена подвздошная и все отделы толстой кишки. Слизистая оболочка терминального отдела илеуса бледно-розовая, с участками лимфоидной гиперплазии, сосудистый рисунок не изменен. На всем протяжении толстой кишки стойких сужений и внутрипросветных образований обнаружено не было, слизистая оболочка во всех отделах бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий.
- ◆ При гистологическом исследовании в биоптатах подвздошной кишки слизистая оболочка с признаками атрофии, ворсинки уменьшены в размерах, деформированы, в собственной пластинке слизистой оболочки выраженная диффузная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками. Сосуды расширены, полнокровны, имеются крупные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения. Девочке исключены также онкологические заболевания, саркоидоз и туберкулез. На основании данных анамнеза, клинико-лабораторных, эндоскопических и морфологических исследований, больной установили диагноз: болезнь Крона препилорического отдела желудка, низкой степени активности, обострение. Стеноз препилорического отдела желудка. Педиатрический индекс активности болезни Крона

Рис. 2. Эпителиоидноклеточная гранулема у ребенка с болезнью Крона



(PCDIA) составил 27,5 баллов. Назначена противовоспалительная и симптоматическая терапия: месалазин (Саломальк), метронидазол (Трихопол), панкреатин (Креон).

В связи с развитием у пациентки клиники высокой кишечной непроходимости, в хирургическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН (зав. отд. проф. И.В. Киргизов) проф. А.И. Ленюшкиным была выполнена резекция пилорического отдела желудка с наложением гастроэнтероанастомоза. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. Учитывая необходимость проведения противовоспалительного лечения болезни Крона низкой активности, невозможность использования стандартных схем пероральной терапии в послеоперационном периоде, девочка была переведена на полное энтеральное питание сбалансированной смесью Modulen IBD (Nestle). Выбор в качестве лечения энтерального питания был обусловлен также ранним возрастом ребенка и наличием гипотрофии. Применение глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии в данном случае не было обоснованным в связи с низкой клинической активностью заболевания. Пероральное введение препаратов 5-аминосалициловой кислоты в таблетированной форме в послеоперационном периоде было противопоказано. Суточный объем смеси составлял 1250 мл, расчет проводился с учетом возраста и веса ребенка. Для получения 250 мл смеси 50 г (6 мерных ложек) сухого порошка растворяли в 210 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение продукта осуществлялось в 5–6 приемов *per os*. Лечение проводилось в течение 8 нед, пациентка переносила его удовлетворительно, побочных реакций не было. Затем постепенно расширяли рацион питания, вводя 1 новый продукт каждые два дня. При катamnестическом наблюдении на фоне терапии отмечалось улучшение общего состояния и самочувствия, повышение аппетита, отсутствие субъективных жалоб, стул стал ежедневным, оформленным, девочка активно прибавляла в весе. Клинический индекс активности (PCDIA) снизился с 27,5 до 5 баллов. Также наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей в виде нарастания концентрации гемоглобина (с 102 до 125 г/л) и альбумина (с 27,8 до 32 г/л), снижения числа лейкоцитов, СОЭ, уровней ЦИК и провоспалительных цитокинов (рис. 3, 4). Титр рАНСА снизился с 1:1280 до 1:80. Спустя 1 год состояние оставалось стабильным, активных жалоб не было, общая прибавка в весе составила 6 кг, девочка росла и развивалась соответственно возрасту. Таким образом, особенностями представленного клинического случая являются ранний дебют и нетипичная локализация болезни Крона, наличие осложнения заболевания в виде стенозирования препилорического отдела желудка. Назначение полного энтерального питания смесью Modulen IBD привело к выраженной положительной клинико-лабораторной динамике течения заболевания.

Рис. 3. Динамика показателей клинического анализа крови на фоне терапии

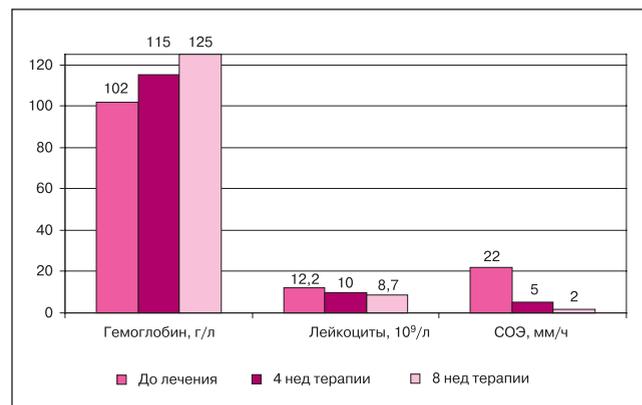
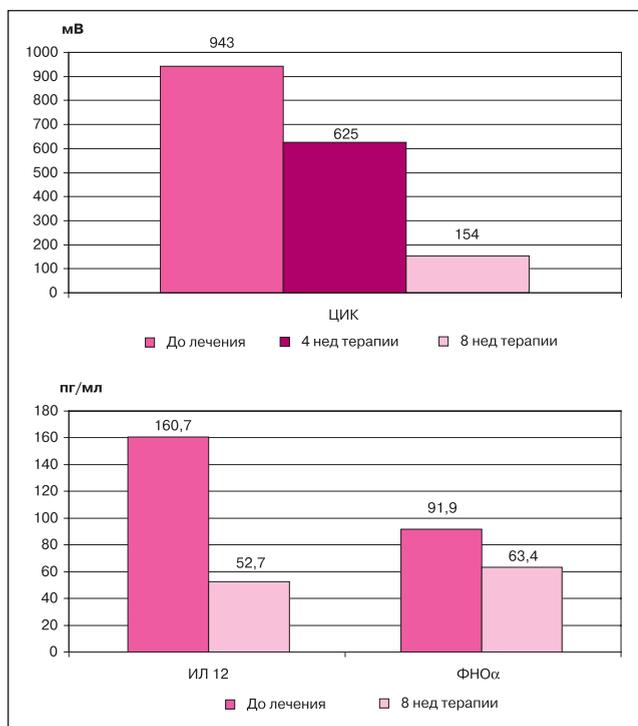


Рис. 4. Динамика уровней ЦИК и провоспалительных цитокинов на фоне терапии



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Пер. с нем. Шептулина А.А. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.
2. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия. — 2001. — № 6.
3. Koutrobakis I., Manousos O.N. et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease // Hepatogastroenterology. — 1996. — V. 43. — P. 381–393.
4. Buller H.A. Problems in diagnosis of IBD in children // Neth. J. Med. — 1997. — V. 50, № 2. — P. 8–11.
5. Simon H. Murch et al. Inflammatory bowel disease: working group report of the second world congress of pediatric gastroenterology, Hepatology and nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2004. — № 6. — P. 647–654.
6. Awad J., Farah R. et al. Pyloric stenosis as a presenting symptom in Crohn's disease // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — V. 15, № 2. — P. 175–177.
7. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология (избранные главы) — М., 2002. — 592 с.
8. Rosh J.R., Baldassano R. et al. Inflammatory bowel disease in young children // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — V. 102, № 1. — P. 205–206.
9. Mack D.R., Langton C. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease // Pediatrics. — 2007. — V. 119, № 6. — P. 1113–1119.
10. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — 496 с.
11. Heuschkel R.B. et al. Enteral nutrition of childhood Crohn's disease // J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2005. — V. 31, № 8. — P. 15–18.
12. Fell J.M. Control of systemic and local inflammation with transforming growth factor beta containing formulas // J. Parenter. Enteral. Nutr. — 2005. — V. 29, № 4. — P. 126–130.
13. Yamamoto T., Nakahigashi M. et al. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings // Inflamm. Bowel Dis. — 2005. — V. 11, № 6. — P. 580–588.
14. Wilschanski M., Sherman P. Supplementary enteral nutrition maintains remission in pediatric Crohn's disease // Gut. — 1996. — V. 38, № 4. — P. 543–548.
15. Wild G., Drozdowski L. Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease- From the molecular to the integrative to the clinical // Gastroenterol. — 2007. — V. 13, № 1. — P. 1–7.



Полноценное
питание-здоровый
ребёнок!

Если ребенок
много и интенсивно
учится

При отставании
в росте и весе

Если ребенок плохо
ест, часто болеет

При больших
физических нагрузках
и занятиях спортом

Реклама. Товар сертифицирован



Телефон бесплатной горячей линии 8-800-200-7-200,
109004 Москва, а/я 74. E-mail: consumer.services@ru.nestle.com
www.nestle.ru

Р.С. Попович¹, М.В. Ханды¹, Л.М. Кузенкова²¹ Медицинский институт Якутского государственного университета им. М.К. Аммосова, Якутск² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Неврологические исходы реанимации новорожденных у детей первого полугодия жизни

ПРОВЕДЕНО КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. I ГРУППУ (N = 33) СОСТАВИЛИ ДЕТИ, ПЕРЕНЕСШИЕ РЕАНИМАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ В РОДОВОМ ЗАЛЕ, II (N = 21) — НОВОРОЖДЕННЫЕ, ПЕРЕНЕСШИЕ РЕАНИМАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ И НАХОДИВШИЕСЯ НА АППАРАТНОМ ДЫХАНИИ БОЛЕЕ 1 СУТ. III (КОНТРОЛЬНУЮ) ГРУППУ (N = 25) СОСТАВИЛИ ДЕТИ, СОСТОЯНИЕ КОТОРЫХ НЕ ТРЕБОВАЛО ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ. У ДЕТЕЙ I И II ГРУПП ВЫЯВЛЕНЫ ВЫРАЖЕННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И ГРУБОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ. РАСШИРЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СИСТЕМЫ В ЭТИХ ГРУППАХ НОСИЛО РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ХАРАКТЕР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕАНИМАЦИЯ, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ, ДЕТИ, ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЕНТРИКУЛОДИЛАТАЦИЯ.

88

Контактная информация:

Попович Роман Сергеевич,
врач-невролог наблюдательного
отделения новорожденных Якутской
городской клинической больницы
Адрес: 677005, Якутск,
ул. Стадухина, д. 81,
тел. (4112) 43-28-90
Статья поступила 27.05.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Перинатальные поражения нервной системы являются одной из основных проблем педиатрии. Ведут споры о факторах, приводящих к развитию того или иного перинатального поражения. Некоторые исследователи придают большое значение состоянию новорожденных в первые сутки жизни, другие указывают на большой вклад антенатальных факторов и роль раннего постнатального периода в формировании данной патологии [1–7].

Один из наиболее значимых факторов в формировании перинатальной патологии центральной нервной системы (особенно ее тяжелых форм) — реанимационные мероприятия в раннем постнатальном периоде. У пациентов, находившихся на аппаратном дыхании в периоде новорожденности, структурные изменения мозга отмечают в 100% случаев, к 6–8 мес у 25% из них отмечают признаки церебральной атрофии. В старшем детском и подростковом возрасте у этих детей коэффициенты интеллектуального развития значительно ниже, чем у сверстников [8–11].

Цель исследования — изучение неврологических исходов у детей первого полугодия жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы, которым были оказаны реанимационные мероприятия в родовом зале.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 79 детей с перинатальной патологией центральной нервной системы, находившихся на лечении в психоневрологическом отделении Педиатрического центра Республиканской больницы № 1 Национального центра медицины в период с 2003 по 2005 г.

Все пациенты были разделены на три группы. В I группу вошли 33 ребенка (24 мальчика и 9 девочек), которым по тяжести состояния проводили реанимационные мероприятия в родовом зале согласно Приложению 1 к Приказу министра здравоохранения Российской Федерации № 372 от 28 декабря 1995 г. II группа состояла из 21 ребенка (10 мальчиков и 11 девочек), которым также

R.S. Popovich¹, M.V. Chandy¹, L.M. Kuzenkova²¹ Medical Institute of M.K. Ammosov Yakut State University, Yakutsk² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Long-term neurological outcomes of newborns reanimation

THE COMPLEX EVALUATION OF INFANTS WITH PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM WAS CARRIED OUT IN RECONSTRUCTIVE PERIOD. THE FIRST GROUP (N = 33) CONSISTED OF INFANTS SUSTAINED REANIMATION IN MATERNITY DEPARTMENT. THE SECOND GROUP (N = 21) WERE COMPOSED BY INFANTS SUSTAINED REANIMATION IN MATERNITY DEPARTMENT INCLUDING ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION FOR MORE THAN TWENTY-FOUR HOURS. THE THIRD GROUP (N = 25) WAS CONTROL AND WERE FORMED FROM NEWBORNS WITH PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM WHICH DIDN'T REQUIRE REANIMATION. THE SEVERE LONG-TERM NEUROLOGICAL OUTCOMES IN THE FIRST AND THE SECOND GROUPS WERE DETECTED. THE PATHOLOGY OF NERVOUS SYSTEM IN THESE GROUPS CONSISTED OF MOTOR DISORDERS AND SEVERE ARRESTED DEVELOPMENT. VENTRICULODILATATION HAD WIDESPREAD CHARACTER IN THESE GROUPS.

KEY WORDS: REANIMATION, NEUROLOGICAL OUTCOMES, INFANTS, MOTOR DISORDERS, VENTRICULODILATATION.

были оказаны реанимационные мероприятия в родовом зале. В последующем эти дети находились на аппарате дыхания. В III (контрольную) группу вошли 25 детей (18 мальчиков, 7 девочек) с перинатальным поражением центральной нервной системы, состояние которых во время рождения не требовало проведения реанимационных мероприятий.

На момент обследования возраст детей составлял $4,51 \pm 0,40$ мес. Всем детям было проведено обследование, включавшее в себя рутинный неврологический осмотр, ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонографию) в течение 3 сут после госпитализации в отделение, офтальмоскопию.

Нейросонографию проводили по стандартной методике на аппарате HDI 3000 (MEDATA AB, США) с применением секторальных датчиков с частотой 3,5, 5 и 7,5 МГц и линейного датчика с частотным диапазоном 5–10 МГц. Погрешность измерений на аппарате составляла $\pm 1\%$ по осевому размеру, $\pm 2\%$ по латеральному и диагональному размеру. По полученным результатам измерения желудочковой системы рассчитывали индексы тел боковых желудочков (ИТБЖ) и третьего желудочка (ИТЖ).

Офтальмоскопию проводили по стандартной схеме с использованием офтальмоскопа, лупы 13,0 диоптрий и бокового источника света. Исследование проводили на фоне медикаментозного мидриаза (через 1 ч после инстилляции 1 капли 0,1% раствора атропина сульфата). Оценивали состояние дисков зрительных нервов, сетчатки, ход и калибр сосудов обоих глаз.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS 13.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст матерей на момент рождения ребенка составил: в I группе — $27,78 \pm 2,62$, во II — $31,38 \pm 3,29$, в III — $27,92 \pm 2,75$ года. Самой молодой женщине было 18 лет, самой старшей — 45 лет.

Акушерско-гинекологический анамнез в I группе был отягощен у 48% женщин, во II — у 76%, в III — у 39%. Состояние

здоровья матерей на момент зачатия ребенка играет большую роль в возникновении перинатальных поражений нервной системы [12]. Экстрагенитальная патология на момент начала беременности отсутствовала менее, чем у половины матерей (41%). Чаще всего выявляли патологию мочевыделительной (45,5%) и сердечно-сосудистой (15,1%) систем. Наибольшую опасность представляет наличие двух и более экстрагенитальных заболеваний; в I группе они отмечены у 12,1% женщин, во II — у 28,5%. В контрольной группе женщин с двумя и более экстрагенитальными заболеваниями не было.

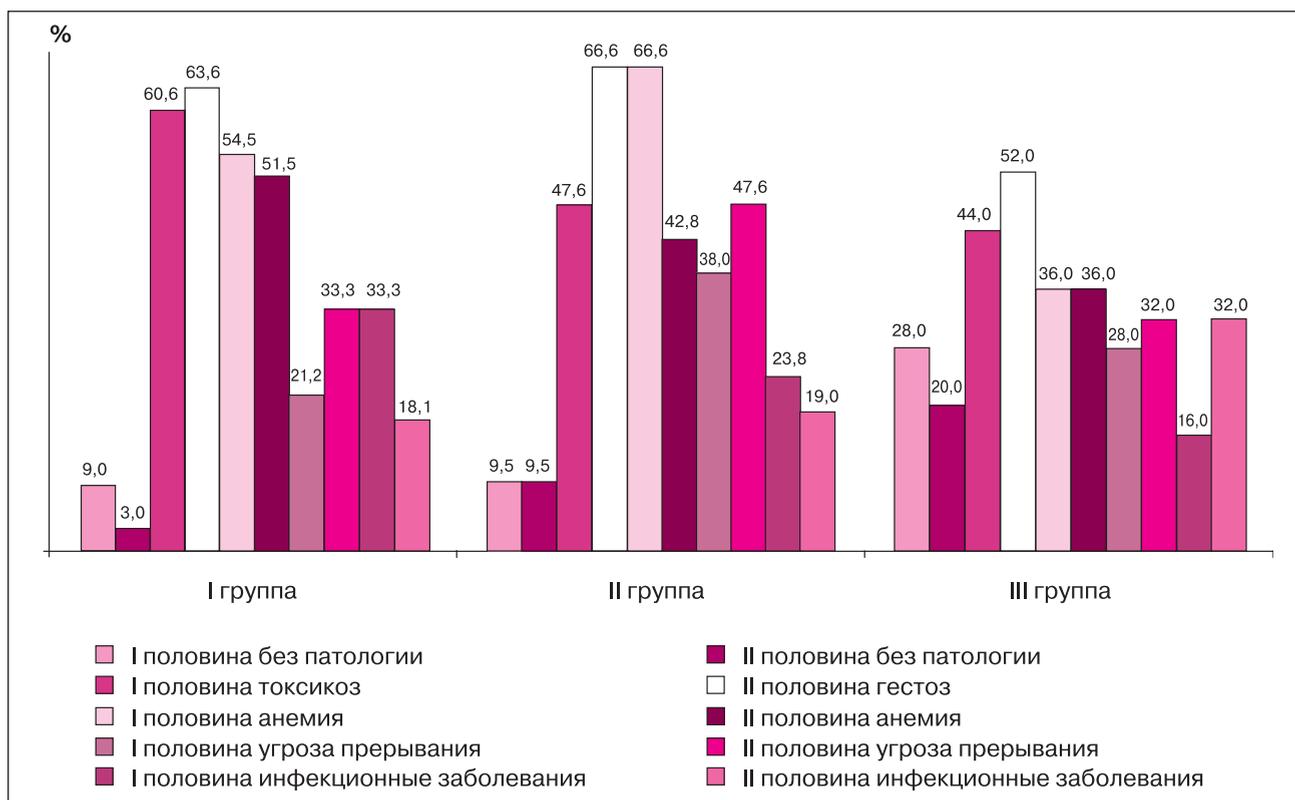
Характер течения беременности у женщин в группах представлен на рис. 1. Наиболее грозным осложнением беременности считают угрозу ее прерывания, так как данное состояние сопровождается значительными нарушениями кровообращения в системе «беременная–плацента–плод», и, как следствие, приводит к развитию хронической гипоксии плода [13].

Во всех группах прослеживалось повышение частоты патологии беременности по мере увеличения срока гестации. Повышение частоты гестозов было статистически значимым для II группы ($p < 0,05$). Частота анемии беременных уменьшалась или оставалась постоянной (III группа), что связано с контролем общего анализа крови в женских консультациях и своевременным назначением препаратов железа. Сочетание нескольких патологических состояний в первую и вторую половины беременности в I группе наблюдали в 18 (54,5%) и 19 (57,5%) случаях соответственно, во II и III — в 10 (47,6%) и 14 (66,6%), 10 (40%) и 13 (52%) соответственно.

В I группе доношенными родились 17 (51,5%) детей, во II — 5 (23,8%), в III — 14 (56%). Половина пациентов II группы родились до 34-й нед гестации, что обусловило необходимость назначения экзогенного сурфактанта и применения аппаратов искусственного дыхания в процессе их выхаживания.

Во всех группах отмечена высокая частота оперативного родоразрешения: у 11 (33,3%) детей в I группе, у 12 (57,1%) и 12 (48%) во II и III группах соответственно.

Рис. 1. Характер течения беременности в группах



Состояние детей, перенесших реанимационные мероприятия в родовом зале, в течение острого периода заболевания оставалось тяжелым. В I группе у 1 ребенка было диагностировано одностороннее внутрижелудочковое кровоизлияние II степени. У 6 больных II группы выявлены двухсторонние внутрижелудочковые кровоизлияния III степени. В группе контроля внутрижелудочковых кровоизлияний обнаружено не было.

Пациенты I и II групп в остром периоде прошли курс специализированного лечения в условиях отделений новорожденных родильных домов, а также в отделении патологии новорожденных Перинатального центра Республиканской больницы № 1. Дети контрольной группы были госпитализированы впервые.

При поступлении в отделение только 5 (6,3%) матерей не предъявляли жалоб. Превалировали жалобы, связанные с особенностями поведения ребенка (беспокойство, нарушение сна, срыгивание, задержка развития). При этом матери детей, перенесших реанимацию, предъявляли их значительно чаще, чем матери контрольной группы (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что в I и II группах преобладали жалобы на патологию двигательной сферы, тогда как в контрольной группе — на повышенную нервно-рефлекторную возбудимость.

В неврологическом статусе обследованных пациентов особое место занимала патология черепных нервов, которая была достаточно специфична, что позволило установить уровень повреждения головного мозга [14]. Нарушения со стороны черепных нервов в I группе не были выявлены у 16 (48,8%) пациентов, во II и III группах — у 12 (57,1%) и 12 (48%) соответственно. В I и II группах чаще наблюдали патологию нервов варолиева моста (V–VIII пары) — у 16 (48,4%) и 6 (28,5%) детей соответственно, в группе контроля преобладала патология нервов среднего мозга — 8 (32%) детей. Патология бульбарной группы нервов отмечена только во II и III группах — в 1 (4,7%) и 2 (8%) случаях соответственно. Нарушения функции бульбарной группы черепных нервов во II группе были представлены бульбарным синдромом, в III — только гиперсаливацией без признаков пареза. Только у 2 детей (по одному из I и II групп) клиническая картина заболевания ограничивалась нарушениями черепной иннервации. У остальных детей выявлена либо патология

двигательной сферы, либо ее сочетание с симптомами поражения черепных нервов.

Нарушения двигательной сферы в группах существенно не различались. Повышение мышечного тонуса в I группе выявлено в 45,5% случаев, во II — в 33,3%, в III — в 40%. Повышение тонуса мышц в I и II группах сопровождалось оживлением рефлексов и снижением двигательной активности, что позволило расценить эти изменения как спастические парезы различной степени выраженности. В контрольной группе у пациентов с мышечной гипертонией четких парезов выявлено не было, что можно расценивать как задержку редукции флексорной гипертонии новорожденных. Мышечная гипотония в I группе выявлена в 33,3% случаев, во II — в 38%, в III — в 36%. Признаки патологии шейного отдела спинного мозга (смешанные парезы) отмечены в I группе у 18,1% детей, во II — у 19%, в III — у 24%. Признаки нарушения моторного развития у детей включали задержку редукции рефлексов периода новорожденности и формирования цепных и установочных реакций, патологическую позотоническую активность. В I группе признаки задержки развития были выявлены у 16 (48,4%) детей, из них у 4 (12,1%) обнаружена патологическая позотоническая активность; во II и III группе указанные нарушения выявлены у 13 (61,9%) и 8 (38%), 13 (52%) и 3 (12%) детей соответственно. Наличие спастических парезов, задержка развития в сочетании с патологической позотонической активностью у 12,1% детей I группы и 38% детей II группы позволили констатировать грубую органическую патологию нервной системы с формированием клинической картины детского церебрального паралича.

Патология вегетативной нервной системы в виде нарушений регуляции сосудистого тонуса в I группе выявлена у 1 ребенка, во II и III — у 3 и 2 детей соответственно.

На момент осмотра ни у одного из обследованных детей данных за активную гидроцефалию не было. Тем не менее, гидроцефальная форма черепа в I группе отмечена у 11 (33,3%) детей, во II — у 8 (38%), в III — у 4 (16%). По результатам нейросонографии изменения желудочковой системы в I группе обнаружены у 69,6% детей, во II — у 72,7%, в III — у 76%. Результаты вентрикулометрии представлены в табл. 1.

Рис. 2. Частота и характер жалоб в группах

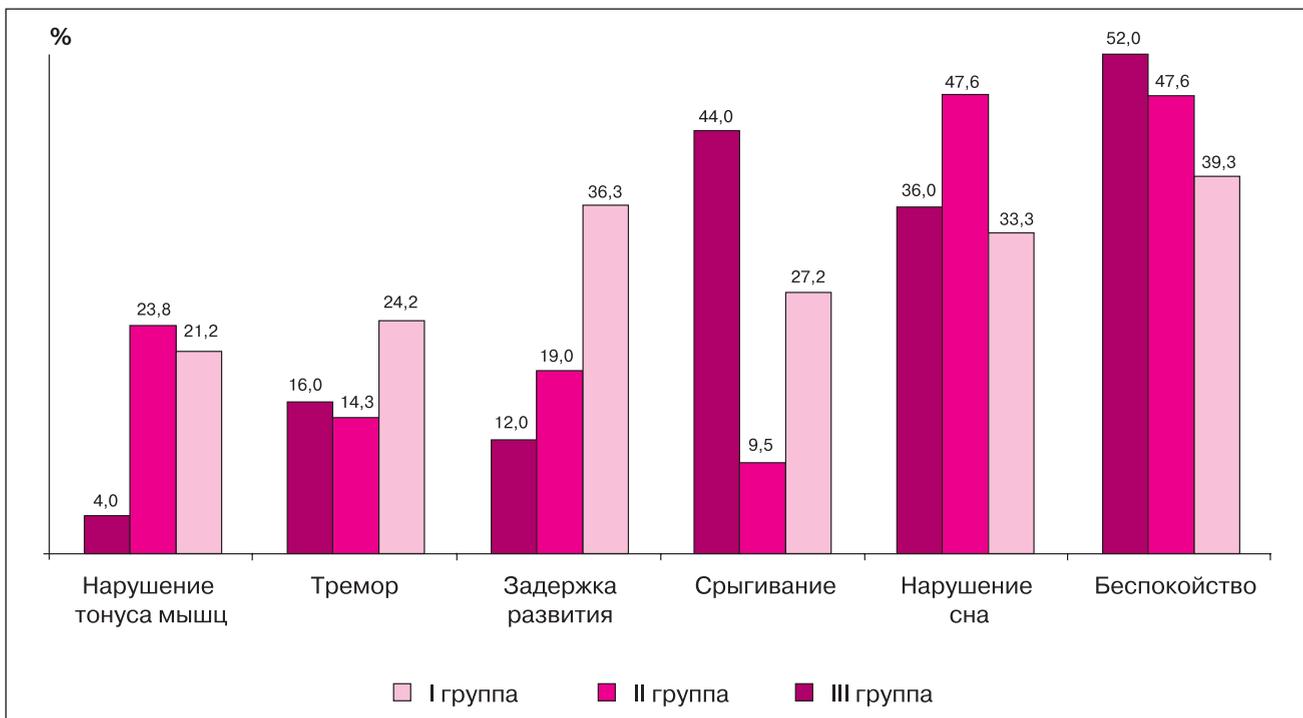


Таблица. Параметры желудочковой системы обследованных детей ($M \pm \sigma$, $p \leq 0,05$)

	I группа	II группа	III группа	Норма [15, 16]
ПР БЖ справа, мм	7,28 ± 0,92	8,06 ± 1,86	6,67 ± 0,78	≤ 5
ПР БЖ слева, мм	7,28 ± 0,89	8,08 ± 1,98	6,84 ± 0,84	≤ 5
ИТБЖ справа	0,232 ± 0,023	0,247 ± 0,026	0,236 ± 0,017	0,2
ИТБЖ слева	0,241 ± 0,019	0,244 ± 0,023	0,240 ± 0,020	0,2
ТЖ, мм	4,43 ± 0,67	3,96 ± 1,06	3,55 ± 0,60	≤ 4
ИТЖ	0,037 ± 0,014	0,034 ± 0,018	0,029 ± 0,011	0,03

Примечание:

ПР БЖ — передний рог бокового желудочка; ИТБЖ — индекс тел боковых желудочков; ТЖ — третий желудочек; ИТЖ — индекс третьего желудочка.

Несмотря на то, что частота расширения желудочковой системы головного мозга была выше в III группе, она была более выраженной у детей I и II групп. При этом вентрикулодилатация в этих группах носила распространенный характер, то есть в патологический процесс были вовлечены все отделы желудочков, что подтверждалось не только увеличением их размеров, но и значениями индексов. В контрольной группе расширение желудочков ограничивалось передними рогами боковых желудочков.

При офтальмоскопии были выявлены различные нарушения со стороны глазного дна. Наиболее часто наблюдали ангиоретинопатию, которая часто развивается у детей с перинатальными поражениями нервной системы и не зависит от ведущего неврологического синдрома [17, 18]. Также были выявлены такие нарушения, как отек сетчатки и атрофия зрительных нервов различной степени выраженности. Патология глазного дна чаще имела место во II группе (95,2%). Наиболее тяжелое изменение глазного дна — отек сетчатки — чаще наблюдали в I группе (в 24,2% случаев, во II и III группах — в 14,2 и 12% соответственно). Атрофия зрительных нервов различной степени в I группе выявлена у 2 (6%) детей, во II — у 2 (9,5%), в III — у 2 (8%).

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

- ◆ Реанимационные мероприятия, оказываемые новорожденным в родовом зале, являются закономерным следствием низкого уровня здоровья женщин на момент зачатия ребенка и осложнений беременности. Реанимационные мероприятия можно рассматривать как маркер перинатального поражения, в том числе и нервной системы (у доношенных детей, а также недоношенных, родившихся не ранее 35-й нед гестации).
- ◆ У детей первого полугодия жизни, перенесших реанимационные мероприятия в родовом зале, выявлен выраженный неврологический дефект, чаще всего представленный спастическими парезами и задержкой моторного развития; у 38% детей, находившихся на аппаратном дыхании в период новорожденности, отмечены клинические признаки детского церебрального паралича.
- ◆ Изменения желудочковой системы головного мозга выявлены во всех группах, однако у детей I и II групп вентрикулодилатация была более выраженной и распространенной.
- ◆ У детей, находившихся на аппаратном дыхании в период новорожденности, патология органов зрения по типу ангиоретинопатии выявлена в 95,2% случаев, атрофии зрительных нервов — в 9,5%. Сочетание патологии нервной системы и органа зрения повышает риск инвалидизации детей и затрудняет восстановительное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дрiнь Т.М. Характеристика перинатальных заболеваний у новорожденных детей при разных методиках родоразрешения у женщин и недоношенной беременностью // Педиатрия, акушерство, гинекол. — 2001. — № 5. — С. 70–74.
2. Moster D. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2002. — № 86. — P. 16–21.
3. Барашнев Ю.И. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1996. — Т. 41, № 2. — С. 29–35.
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология — М.: «Триада X», 2001. — 640 с.
5. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. — СПб.: «Питер», 2002. — 384 с.
6. Ахмерова Ф.Г. Состояние здоровья детей после кесарева сечения (в катамнезе) // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4., Прил. 1. — С. 22–23.
7. Вартанова А.О. Состояние плода и новорожденного у пациенток с острым гестационным пиелонефритом // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4., Прил. 1. — 81 с.
8. Уфимцева Л.А. и др. Здоровье детей, перенесших искусственную вентиляцию легких в период новорожденности // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 6 — С. 13–15.
9. Эстрин В.В. Нервно-психическое здоровье детей в возрасте 1–3 лет, перенесших в раннем неонатальном периоде длительную искусственную вентиляцию легких по поводу перинатального поражения центральной нервной системы и респираторного дистресс-синдрома // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1994. — Т. 39, №1. — С. 28–30.
10. Curtis W.J., Lindeke L.L., Georgieff M.K. et al. Neurobehavioral functioning in neonatal intensive care unit graduates in late childhood and early adolescence // Brain. — 2002. — № 125. — P. 1646–1659.
11. Perlman J.M. Markers of asphyxia and neonatal brain injury // N. Engl. J. Med. — 1999. — V. 341, № 5. — P. 363–365.
12. Фролова О.Г. Медико-социальные аспекты здоровья матери и новорожденного // Акушерство и гинекология. — 1994. — № 4. — С. 34–37.
13. Шалина Р.И., Амельхина И.В., Херсонская Е.Б. и др. Длительная угроза прерывания беременности. Перинатальные и отдаленные результаты развития детей // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 4. — С. 41–44.
14. Пулатов А.М. Пропедевтика нервных болезней. — Ташкент: «Медицина», 1979. — 368 с.
15. Улезко Е.А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных. — М.: «Издательство АСТ», Минск: Харвест, 2001. — 80 с.
16. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В. и др. Ультрасонография в нейроредиатрии (новые возможности и перспективы) / Ультрасонографический атлас. — СПб.: «Петроградский и Ко», 1997. — 160 с.
17. Лопатина Е.В. Аномалии развития и заболевания глаз в неонатальном периоде / Новые технологии охраны здоровья семьи: сборник научных трудов, посвященный 65-летию со дня основания института профессора В.Н. Городкова. — Иваново, 1997. — С. 237–239.
18. Чередниченко Н.Л. Клинико-функциональная характеристика зрительного анализатора у детей с перинатальными поражениями нервной системы) Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; 14.00.08. — Ставрополь, 1997. — 26 с.

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

Самарский государственный медицинский университет

Опыт применения ибупрофена у детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим артритом

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРЕПАРАТОВ ИБУПРОФЕН, НИМЕСУЛИД, ДИКЛОФЕНАК У 286 ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРЕПАРАТЫ ОКАЗЫВАЛИ СХОДНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ. ОДНАКО НАИМЕНЬШИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОТМЕЧАЛИСЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИБУПРОФЕНА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, ДЕТИ И ПОДРОСТКИ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИБУПРОФЕН.

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
педиатрии Самарского государственного
медицинского университета
Адрес: 443099, Самара,
ул. Чапаевская, д. 89,
тел. (846) 268-89-95
Статья поступила 18.04.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

92

Одной из актуальных проблем ревматологии являются ювенильные артриты (ЮА) — хронические воспалительные заболевания суставов. Это обусловлено ростом их распространенности, выраженным ухудшением качества жизни, высоким уровнем инвалидизации, социально-экономическими потерями для общества. В настоящее время, в связи с отсутствием этиотропного лечения ювенильного идиопатического артрита, сложной и нерешенной проблемой детской ревматологии является выбор оптимального индивидуализированного лечения для каждого конкретного больного с учетом всех возможных факторов, определяющих пути развития заболевания у ребенка. Основой лечения болевого синдрома при артритах у детей в настоящее время являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые в большинстве случаев обеспечивают более выраженный обезболивающий эффект, чем ненаркотические анальгетики и способны оказывать не только симптоматическое, но и патогенетическое лечебное действие путем модулирования системы цитокинов и повышения уровня ингибиторов протеолитических ферментов [1–4].

Механизм действия НПВП обусловлен подавлением синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ), что во многом обеспечивает противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее действие. Источником простагландинов является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточной мембраны. У здоровых детей активность процессов метаболизма арахидоновой кислоты определяется физиологическими потребностями организма в простагландинах, простаглицлинах, тромбоксане и лейкотриенах. Выделяют 2 изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 функционирует в обычных условиях, направляя процессы метаболизма арахидоновой кислоты на образование простагландинов, необходимых для выполнения физиологических функций организма (цитопротекторное воздействие на слизистую оболочку желудка, функциональную активность тромбоцитов, микроциркуляторный кровоток и др.). ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов.

V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina

Samara State Medical University

Experience of application ibuprofen in children and the adolescent sick juvenile idiopathic of the arthritis

RESULTS OF RESEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION AND COMPLICATIONS OF PREPARATIONS IBUPROFEN, NIMESULID, DICLOFENAC SODIUM ARE SUBMITTED AT TREATMENT OF CHILDREN AND THE ADOLESCENT SUFFERED FROM JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS DURING THE SHARP PERIOD OF DISEASE. PREPARATIONS RENDER SIMILAR ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AT THE GIVEN DISEASE. HOWEVER THE LEAST ADVERSE EFFECTS ARE REVEALED AT IBUPROFEN, THAT IS VERY IMPORTANT AT TREATMENT OF CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC OF AN ARTHRITIS.

KEY WORDS: JUVENILE IDIOPATHIC AN ARTHRITIS, CHILDREN AND ADOLESCENT, NOT STEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS, IBUPROFEN.

При лихорадке наблюдается усиление метаболизма арахидоновой кислоты. В результате действия токсинов, микроорганизмов, ферментов активизируется фосфолипаза А₂, обеспечивающая повышенное разрушение фосфолипидов клеточных мембран и образование арахидоновой кислоты. В результате действия цитокинов в зонах воспаления синтезируется ЦОГ-2 и активизируется липооксигеназа, что приводит к накоплению в местах повреждения простагландинов и лейкотриенов. В воспаленных тканях повышается высвобождение брадикинина, гистамина, свободных радикалов кислорода, оксида азота из фагоцитов и увеличивается чувствительность болевых рецепторов [5, 6].

Блокада ЦОГ-2 нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами обуславливает уменьшение образования простагландинов. Снижение концентрации простагландинов в месте повреждения приводит к уменьшению образования брадикинина, гистамина, эндогенных пирогенов и других биологически активных веществ, радикалов кислорода и оксида азота. В результате отмечается снижение активности воспалительного процесса и болевой рецепции. Блокада НПВП циклооксигеназы в ЦНС сопровождается уменьшением концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости, нормализацией температуры тела и анальгезирующим эффектом. Среди первых нестероидных противовоспалительных средств применялись салицилаты (ацетилсалициловая кислота), производные пирозолона (анальгин, амидопирин), индола (индометацин), антрапиловой (мефенамовая кислота), пропионовой (ибупрофен) и фенилуксусной (диклофенак натрия) кислот, оксикамов (пироксикам) и анилина (фенацетин, парацетамол). Широкое распространение получили препараты растительного (кора ивы) и синтетического (аспирин) происхождения.

Однако использование ацетилсалициловой кислоты нередко приводит к развитию острой жировой дистрофии печени, синдрома Рейе, аллергии, поражению кожи, почек, суставов, ЦНС и др. Одними из грозных осложнений, развивающихся на фоне применения ацетилсалициловой кислоты, являются аспириновая астма и синдром бронхиальной обструкции. При приеме ацетилсалициловой кислоты нередко наблюдаются признаки нарушения свертываемости крови, повышается проницаемость сосудистой стенки, развиваются тромбоцитопатии с геморрагическим синдромом. В основе нарушений в системе гемостаза лежит ингибирование агрегации тромбоцитов и антагонизм по отношению к витамину К, необходимому для активации протромбина, проконвертина, IX и X факторов свертывания крови, поддержки структуры сосудистой стенки. «Нурофен для Детей» (ибупрофен, Boots Healthcare International, Великобритания) — современное жаропонижающее и обезболивающее средство. Препарат был разработан в 1962 г. как альтернатива ацетилсалициловой кислоте — основному НПВП, имевшемуся в то время. Впервые ибупрофен был зарегистрирован в Англии в 1968 г. и в настоящее время используется более чем в 30 странах мира под запатентованным названием. В 1980-х годах в ряде стран, включая США и Великобританию, ибупрофен был внедрен в педиатрическую практику и применяется, в том числе и в России, у детей с 6 мес как безрецептурный препарат и с 3 мес по рекомендации врача.

Ибупрофен — производное пропионовой кислоты с жаропонижающим и обезболивающим и противовоспалительным действием, является активным ингредиентом препарата «Нурофен для Детей». Препарат выпускается в виде суспензии с приятным вкусом, во флаконах по 100 мл с удоб-

ным мерным шприцем, каждые 5 мл препарата содержат 100 мг ибупрофена, в виде пакетиков, по 5 мл суспензии в каждом пакетике, таблеток, драже.

Ибупрофен ингибирует синтез ЦОГ-2 (в большей степени) и ЦОГ-1 (в меньшей степени), тем самым предотвращает синтез простагландинов — медиаторов боли, температурной реакции и воспаления.

Ингибирование данного фермента происходит не только на уровне ЦНС, но и локально, непосредственно в очаге воспаления.

При пероральном приеме препарат частично всасывается в желудке, а затем полностью всасывается в тонкой кишке. Ибупрофен связывается с белками плазмы в среднем на 90% и метаболизируется в печени без образования активных метаболитов, что очень важно при случайной передозировке препарата (в доступной литературе нет данных о летальных случаях при передозировке). Выводится с мочой — 90% в виде метаболитов и 10% с калом.

Ибупрофен вызывает быстрое и эффективное снижение высокой температуры тела. Полагают, что жаропонижающее действие ибупрофена возникает вследствие подавления синтеза простагландинов в ЦНС, что ведет к нормализации уровня терморегуляции в гипоталамусе и, таким образом, способствует уменьшению лихорадки. Обычно ибупрофен начинает оказывать свое жаропонижающее действие в течение 30 мин с момента приема, хотя у некоторых пациентов температура тела снижается уже в течение 15 мин.

Простагландины являются посредниками ответной реакции на боль, активируя чувствительность болевых рецепторов к болевому стимулу. Ибупрофен ослабляет боль посредством подавления ферментов ЦОГ, что приводит к подавлению образования простагландинов в области воспаления. Это снижает гипералгезивное действие простагландинов на болевые рецепторы, уменьшает воспалительную реакцию и возникающее при этом поражение тканей. Учитывая вышеизложенное, было проведено настоящее исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофен у детей, больных ювенильным идиопатическим артритом.

Под наблюдением находилось 286 детей, в возрасте от 2 до 10 лет с олиго- и полиартикулярными вариантами ювенильного идиопатического артрита, с длительностью заболевания от 3 до 18 мес, 0–II рентгенологической стадией, I–III степенью активности. Диагноз «ювенильный идиопатический артрит» устанавливается в соответствии с международной классификацией и номенклатурой ЮИА, принятой в Дурбане в 1997 г. [5, 7]. В исследование включались дети с суставными вариантами заболевания с олигоартритом (число пораженных суставов ≤ 4) и полиартритом (число пораженных суставов ≥ 5). Персистирующий олигоартрит преобладал в младшей и средней возрастных группах и протекал на фоне высокой и умеренной активности воспалительного процесса с преимущественным поражением средних суставов нижних конечностей. Дети предъявляли жалобы на боли в суставах, ограничения при ходьбе, утреннюю скованность, слабость, недомогание, повышение температуры тела.

Распространяющийся олигоартрит преобладал в старшей возрастной группе и протекал со средней и минимальной активностью воспалительного процесса с преимущественным поражением средних и крупных суставов, с последующим вовлечением в патологический процесс мелких суставов.

Все больные были разделены на 3 группы: в основную вошло 86 больных, лечившихся ибупрофеном, в первую группу сравнения — 120 больных, которые получали диклофенак натрия и в третью группу сравнения — 80 больных, лечившихся нимесулидом.

Всем больным проводилось традиционное в ревматологии клинико-лабораторное обследование. Все больные получали болезньюмодифицирующие противовоспалительные препараты: метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин. Длительность терапии иммунодепрессантами до назначения ибупрофена составляла не менее 3 мес все группы были сопоставимы по полу-возрастному составу и тяжести клинических проявлений.

Эффективность препаратов оценивали на основании динамики показателей активности суставного синдрома. Оценку боли в суставах проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, длительность утренней скованности определялась в минутах. Также высчитывался индекс припухлости и суставной индекс. Температуру оценивали над всеми пораженными суставами и принимали за положительную оценку повышение местной температуры хотя бы над одним суставом. Ограничение движений в суставах определялось в процентах от полного объема в градусах.

Безопасность и переносимость ибупрофена оценивались следующими критериями:

- ◆ Общее число побочных эффектов у больных.
- ◆ Число побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.
- ◆ Индивидуальная оценка переносимости препарата больным или его родителями.

Суточная доза ибупрофена не превышала 30 мг/кг массы тела ребенка. Диклофенак назначался в дозировке 2–3 мг/кг в сут, нимесулид — 3–5 мг/кг массы тела в сут. Эффективность лечения оценивалась через три недели от начала терапии (табл. 1).

Анализ эффективности нимесулида и диклофенака натрия показал, что у всех больных, включенных в исследование, снижение активности суставного синдрома отмечалось к третьей неделе лечения. У детей статистически значимо уменьшался болевой синдром в покое, наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности боли при движении и при пальпации, а также припухлости суставов. Длительность утренней скованности сократилась в среднем в 7 раз, что значительно улучшило самочувствие больных. Статистически значимых различий в терапевтическом эффекте в трех исследуемых группах больных не было (табл. 1–3).

Таблица 1. Динамика показателей суставного синдрома у больных, лечившихся ибупрофеном, (n = 86)

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Боль в покое (ВАШ, мм)	20,15 ± 5,67	11,18 ± 8,54	8,56 ± 5,64	4,54 ± 1,28*
Боль при движении (ВАШ, мм)	40,56 ± 13,54	27,45 ± 12,33	21,54 ± 11,41	12,89 ± 11,54
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	27,82 ± 13,54	17,47 ± 10,57	17,44 ± 11,53	14,01 ± 5,90
Утренняя скованность (мин)	62,33 ± 11,51	30,32 ± 11,44	16,54 ± 6,43*	8,62 ± 3,45*
Выраженность припухлости (баллы)	2,88 ± 0,58	2,11 ± 0,48	1,61 ± 0,53	1,26 ± 0,48*

Примечание:

* — $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей суставного синдрома у больных, лечившихся нимесулидом, (n = 120)

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Боль в покое (ВАШ, мм)	21,41 ± 6,51	12,14 ± 7,42	9,34 ± 6,11	2,11 ± 1,23*
Боль при движении (ВАШ, мм)	39,32 ± 14,31	28,45 ± 11,63	22,46 ± 12,31	11,32 ± 8,12
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	26,71 ± 13,23	18,57 ± 11,63	18,32 ± 12,44	13,67 ± 7,55
Утренняя скованность (мин)	61,21 ± 11,61	31,22 ± 12,32	18,11 ± 8,12*	8,45 ± 3,21*
Выраженность припухлости (баллы)	2,58 ± 0,44	2,21 ± 0,38	1,71 ± 0,46	1,23 ± 0,34

Примечание:

* — $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Динамика показателей суставного синдрома у больных, лечившихся диклофенаком натрия, (n = 80)

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Боль в покое (ВАШ, мм)	21,31 ± 5,42	11,32 ± 7,42	8,32 ± 5,37	3,32 ± 1,65*
Боль при движении (ВАШ, мм)	40,14 ± 12,29	29,43 ± 12,56	20,54 ± 11,22	12,56 ± 7,34
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	27,67 ± 14,34	17,65 ± 12,42	17,41 ± 10,46	14,11 ± 6,67
Утренняя скованность (мин)	62,29 ± 10,32	29,19 ± 11,31	17,46 ± 7,13*	8,87 ± 3,34*
Выраженность припухлости (баллы)	2,78 ± 0,32	2,11 ± 0,36	1,18 ± 0,53	1,28 ± 0,46*

Примечание:

* — $p \leq 0,05$.

НУРОФЕН®
 ДЛЯ ДЕТЕЙ
 ИБУПРОФЕН




2 Вкуса! клубника или апельсин

- Для детей от 3-х месяцев*
- Предназначен для снижения повышенной температуры тела
- Применяется при головной боли и мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и других видах боли
- Облегчение состояния при постиммунизационной лихорадке
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Удобство дозировки и облегчение приема лекарства даже для самых маленьких и капризничающих детей

**Облегчение жара, боли
 и... жизни родителей**



На правах рекламы.
 Товар сертифицирован.

www.nurofen.ru

*Применение препарата у детей от 3 до 6 месяцев возможно только под контролем врача.

Оценка частоты развития побочных эффектов трех исследуемых препаратов также проводилась через три недели после начала терапии (табл. 4). Наибольшее число неблагоприятных эффектов выявлено при лечении диклофенаком натрия и нимесулидом, наименьшее — ибупрофеном. Однако эти осложнения не требовали отмены препарата, при снижении исходной дозы побочные эффекты, как правило, исчезали. Лишь у трех больных, получавших в качестве противовоспалительных препаратов нимесулид и диклофенак натрия, пришлось провести замену препа-

рата в связи с повышением активности печеночных ферментов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ибупрофен не уступает по эффективности «классическим» НПВП, обладает меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта, печеночных клеток и реже вызывает аллергические реакции у больных, легко дозируется и может с успехом применяться для достижения противовоспалительного эффекта у больных ювенильным идиопатическим артритом.

Таблица 4. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ювенильным идиопатическим артритом

Препарат	Число больных	Осложнения					
		тошнота	рвота	боли в животе	диарея	сыпь на коже	высокий уровень АЛТ и АСТ
Ибупрофен	86	4	1	5	2	2	–
Нимесулид	120	11	3	9	6	6	1
Диклофенак натрия	80	15	5	21	8	14	2
Всего	286	30	9	35	16	22	3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Серия. Аутоиммунные болезни. — М., 2002. — 130 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Шувалова М.П., Сырцова Л.Е. Проблемы ревматических болезней у детей в Российской Федерации // Рос. педиатр. журн. — 2003. — № 5. — С. 4–10.
3. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит. — Самара, 2005. — 214 с.
4. Кельцев В.А. Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей и подростков. — Самара, 2005. — 220 с.
5. Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 1. — С. 31–37.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. — М., 2000. — 66 с.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел: регистратура — (495) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51, кабинет МРТ — (495) 134-10-65, ОСЗТ — (495) 134-03-92, Центр вакцинопрофилактики — (495) 134-20-92 Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации



Дорогие друзья!

Мы продолжаем публиковать Приказ № 320, регламентирующий оказание высокотехнологической медицинской помощи населению, в том числе детскому, и по-прежнему ждем ваших вопросов.

С уважением,
заместитель директора Департамента
медико-социальных проблем семьи, материнства
и детства Минздравсоцразвития РФ
О.В. Чумакова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

07 мая 2007 г.
№ 320

Об оказании во II–IV кварталах 2007 года высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных медицинских учреждениях и в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований

97

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 мая 2007 г. № 320

ПЕРЕЧЕНЬ УЧАСТВУЮЩИХ В ВЫПОЛНЕНИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОКАЗАНИЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ГРАЖДАНАМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА ВО II–IV КВАРТАЛАХ 2007 Г. ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ПРОФИЛЕЙ ОКАЗЫВАЕМОЙ ИМИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Федеральные медицинские учреждения, подведомственные Федеральному агентству по высокотехнологичной медицинской помощи

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
1.	Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Екатеринбург	620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1	Акушерство и гинекология Педиатрия
2.	Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Екатеринбург	620014, г. Екатеринбург, пер. Банковский, д. 7	Травматология и ортопедия Нейрохирургия

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
3.	Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Екатеринбург	620036, г. Екатеринбург, ул. 23 партсъезда, д. 50	Торакальная хирургия Урология Травматология Нейрохирургия
4.	Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» г. Екатеринбург	620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8	Дерматовенерология
5.	Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Иваново	153731, г. Иваново, ул. Победы, д. 20	Акушерство и гинекология Педиатрия
6.	Федеральное государственное учреждение «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Киров	610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72	Гематология Онкология Трансплантация
7.	Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия им. академика Г.А. Илизарова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Курган	640014, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, д. 6	Нейрохирургия Травматология и ортопедия Сердечно-сосудистая хирургия
8.	Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр рентгенологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Онкология Торакальная хирургия Урология Челюстно-лицевая хирургия
9.	Федеральное государственное учреждение «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2	Абдоминальная хирургия Дерматовенерология Комбустиология Неврология Нейрохирургия Оториноларингология Офтальмология Педиатрия Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Челюстно-лицевая хирургия
10.	Федеральное государственное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр, д. 3	Онкология
11.	Федеральное государственное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	105062, г. Москва, ул. Садовая- Черногрязская, д. 14/19	Офтальмология
12.	Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр колопроктологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, д. 2	Абдоминальная хирургия Гастроэнтерология Онкология
13.	Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт урологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51	Абдоминальная хирургия Онкология Трансплантация Урология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
14.	Федеральное государственное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	127468, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а	Офтальмология
15.	Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, корп. 4	Дерматовенерология
16.	Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	119992, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16	Челюстно-лицевая хирургия
17.	Федеральное государственное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10	Сердечно-сосудистая хирургия
18.	Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	127299, г. Москва, ул. Приорова, д. 10	Нейрохирургия Онкология Травматология и ортопедия
19.	Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	132182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1	Абдоминальная хирургия Педиатрия Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология Эндокринология
20.	Федеральное государственное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а	Сердечно-сосудистая хирургия
21.	Федеральное государственное учреждение «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Нижний Новгород	603956, г. Н.Новгород, ул. Семашко, д. 22	Гастроэнтерология Педиатрия
22.	Федеральное государственное учреждение «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Нижний Новгород	603155, г. Н.Новгород, Верхневолжская набережная, д. 18	Комбустиология Нейрохирургия Онкология Травматология и ортопедия Челюстно-лицевая хирургия
23.	Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Новосибирск	630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15	Сердечно-сосудистая хирургия Трансплантация
24.	Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Новосибирск	630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17	Неврология Нейрохирургия Травматология и ортопедия
25.	Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Новосибирск	630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а	Торакальная хирургия Урология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
26.	Федеральное государственное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Ростов-на-Дону	344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43	Акушерство и гинекология Педиатрия Эндокринология
27.	Федеральное государственное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Ростов-на-Дону	344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63	Абдоминальная хирургия Нейрохирургия Онкология Педиатрия Торакальная хирургия Урология Челюстно-лицевая хирургия
28.	Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2–4	Нейрохирургия Онкология Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология
29.	Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	194156, г. Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15	Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Эндокринология
30.	Федеральное государственное учреждение «Российский ордена Трудового Красного Знамени, ордена дружбы народов научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	193024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16	Гематология Онкология Трансплантация
31.	Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	197046, г. Санкт-Петербург, Александровский парк, д.5	Нейрохирургия Онкология Травматология и ортопедия
32.	Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	196603, г. Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64/68	Нейрохирургия Ревматология Травматология и ортопедия Комбустиология
33.	Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12	Нейрохирургия Онкология
34.	Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70	Абдоминальная хирургия Онкология Сердечно-сосудистая хирургия Трансплантация Эндокринология
35.	Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Онкология Трансплантация Урология
36.	Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Санкт-Петербург	190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9	Оториноларингология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
37.	Федеральное государственное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Саратов	410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 148	Нейрохирургия Онкология Травматология и ортопедия
38.	Федеральное государственное учреждение «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Саратов	410028, г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 141	Сердечно-сосудистая хирургия
39.	Федеральное государственное учреждение «Институт хирургии им А.В. Вишневского Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27	Абдоминальная хирургия Комбустиология Онкология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
40.	Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Педиатрия Ревматология Эндокринология
41.	Федеральное государственное учреждение «Эндокринологический научный центр Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Москва	117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Нейрохирургия Онкология Офтальмология Педиатрия Эндокринология

101

Федеральные медицинские учреждения, подведомственные Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
1.	Федеральное государственное учреждение «Северный медицинский центр им. Н.А.Семашко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Архангельск	163000, г. Архангельск, Троицкий пр. д. 115	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Сердечно-сосудистая хирургия Травматология и ортопедия Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
2.	Федеральное государственное учреждение «Дальневосточный окружной медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Владивосток	690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, д. 151	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Комбустиология Нейрохирургия Офтальмология Травматология и ортопедия Урология
3.	Кировская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Киров	610000, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 88	Абдоминальная хирургия Онкология
4.	Федеральное государственное учреждение «Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Краснодар	350000, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4	Абдоминальная хирургия Онкология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
5.	Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский институт геронтологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва	129126, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16	Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Неврология Урология Эндокринология
6.	Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва	119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2–6	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Гематология Дерматовенерология Нейрохирургия Онкология Оториноларингология Педиатрия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
7.	Государственное образовательное учреждение «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва	103473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1	Урология Челюстно-лицевая хирургия
8.	Федеральное государственное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва	105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гематология Комбустиология Неврология Нейрохирургия Онкология Офтальмология Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Травматология и ортопедия Торакальная хирургия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
9.	Федеральное государственное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва	125367, г. Москва, Иваньковское ш., д. 3	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Неврология Нейрохирургия Онкология Сердечно-сосудистая хирургия Травматология и ортопедия Урология
10.	Российская детская клиническая больница Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва	117513, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Гематология Дерматовенерология Комбустиология Неврология Нейрохирургия Онкология Оториноларингология Офтальмология Педиатрия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
11.	Федеральное государственное учреждение «Приволжский окружной медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Нижний Новгород	603001, г. Н. Новгород, 3 Нижне- Волжская наб, д. 2	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Онкология Сердечно-сосудистая хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология
12.	Федеральное государственное учреждение «Сибирский окружной медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Новосибирск	630007, г. Новосибирск, ул. Каинская, д. 13	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Неврология Урология Оториноларингология
13.	Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Ростов-на-Дону	344022, г. Ростов- на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Гематология Дерматовенерология Нейрохирургия Онкология Оториноларингология Офтальмология Педиатрия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Эндокринология
14.	Федеральное государственное учреждение «Южный окружной медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Ростов-на-Дону	344019, г. Ростов- на-Дону, ул. 1-я линия, д. 6	Абдоминальная хирургия Гастроэнтерология Педиатрия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Травматология и ортопедия Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
15.	Государственное учреждение «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Самара	443079, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Гематология Дерматовенерология Неврология Оториноларингология Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
16.	Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Санкт-Петербург	197022, г. Санкт- Петербург, ул. Литовская, д. 2	Абдоминальная хирургия Гастроэнтерология Дерматовенерология Онкология Оториноларингология Офтальмология Педиатрия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
17.	Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Санкт-Петербург	195067, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Гематология Дерматовенерология Неврология Онкология Офтальмология Педиатрия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
18.	Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Санкт-Петербург	195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 48	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Дерматовенерология Онкология Оториноларингология Офтальмология Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
19.	Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Санкт-Петербург	191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41	Абдоминальная хирургия Дерматовенерология Неврология Офтальмология Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Эндокринология
20.	Федеральное государственное учреждение «Северо-Западный медицинский центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Санкт-Петербург	190103, г. Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 154	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Ревматология Травматология и ортопедия Урология Эндокринология
21.	Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Саратов	410026, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112	Абдоминальная хирургия Гастроэнтерология Гематология Дерматовенерология Онкология Оториноларингология Офтальмология Педиатрия Ревматология Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
22.	Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (клиника вертебрологии), г. Ставрополь	355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310	Нейрохирургия

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
23.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Уфа	450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1	Офтальмология

**Федеральные медицинские учреждения, подведомственные Федеральному
медико-биологическому агентству**

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
1.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница № 38 — Центр экологической педиатрии Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	115409, г. Москва, ул. Москворечье, д. 20	Абдоминальная хирургия Гематология Дерматовенерология Онкология Оториноларингология Педиатрия Ревматология Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Эндокринология
2.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 6 Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гематология Дерматовенерология Комбустиология Неврология Нейрохирургия Онкология Торакальная хирургия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия
3.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Дерматовенерология Гастроэнтерология Неврология Нейрохирургия Онкология Оториноларингология Офтальмология Травматология и ортопедия Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
4.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	115409, г. Москва, ул. Москворечье, д. 16	Абдоминальная хирургия Эндокринология
5.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 86 Федерального медико-биологического агентства», г. Москва	123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 15	Оториноларингология Офтальмология Травматология и ортопедия

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
6.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 119 Федерального медико-биологического агентства», Московская область п. Новогорск	141435, Московская область, Химкинский район, п/о Новогорск	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Неврология Онкология Ревматология Сердечно-сосудистая хирургия Трансплантация Торакальная хирургия Урология Эндокринология
7.	Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть № 122 Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург	194291, г. Санкт-Петербург, Проспект Культуры, д.4.	Абдоминальная хирургия Акушерство и гинекология Гастроэнтерология Дерматовенерология Неврология Нейрохирургия Онкология Оториноларингология Офтальмология Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Челюстно-лицевая хирургия
8.	Федеральное Государственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница восстановительного лечения Федерального медико-биологического агентства», Московская область, пос. Голубое	141551, Московская область, пос. Голубое	Неврология

Федеральные медицинские учреждения, подведомственные Российской академии медицинских наук

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
1.	Государственное учреждение Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Иркутск	664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16	Гематология Ревматология Педиатрия Эндокринология
2.	Государственное учреждение Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Иркутск	664003, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100	Абдоминальная хирургия Нейрохирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия
3.	Государственное учреждение Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов с клиникой Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Кемерово	650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6	Сердечно-сосудистая хирургия
4.	Государственное учреждение Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Российской академии медицинских наук, г. Москва	121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135	Педиатрия Сердечно-сосудистая хирургия

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
5.	Государственное учреждение Российский Научный центр хирургии Российской академии медицинских наук, г. Москва	119992, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2	Абдоминальная хирургия Нейрохирургия Онкология Педиатрия Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Трансплантация Урология Челюстно-лицевая хирургия Эндокринология
6.	Государственное учреждение научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Российской академии медицинских наук, г. Москва	125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская- Ямская, д. 16	Нейрохирургия Онкология
7.	Государственное учреждение Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, г. Москва	115478 г. Москва, Каширское шоссе, д. 24	Гематология Онкология Трансплантация
8.	Государственное учреждение Институт неврологии Российской академии медицинских наук, г. Москва	125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80	Неврология Нейрохирургия Сердечно-сосудистая хирургия
9.	Государственное учреждение Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук г. Москва	119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2/62	Абдоминальная хирургия Дерматовенерология Неврология Оториноларингология Педиатрия Ревматология Торакальная хирургия Травматология и ортопедия Урология Эндокринология
10.	Государственное учреждение Институт ревматологии Российской академии медицинских наук, г. Москва	115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а	Ревматология Травматология и ортопедия
11.	Государственное учреждение Институт питания Российской академии медицинских наук, г. Москва	115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21	Гастроэнтерология
12.	Государственное учреждение Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской академии медицинских наук, г. Москва	107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2	Торакальная хирургия Травматология и ортопедия
13.	Государственное учреждение Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук, г. Москва	125167, г. Москва, Новозыковский проезд, д. 4а	Гематология Онкология Травматология и ортопедия Трансплантация Урология
14.	Государственное учреждение Научно-исследовательский институт глазных болезней Российской академии медицинских наук, г. Москва	119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а	Офтальмология Онкология
15.	Государственное учреждение Научно-исследовательский институт клинической иммунологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Новосибирск	630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14	Ревматология Трансплантация Гематология
16.	Государственное учреждение Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Новосибирск	630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 2	Сердечно-сосудистая хирургия Травматология и ортопедия Ревматология Эндокринология

№ п/п	Наименование учреждений	Адрес	Профили высокотехнологичной медицинской помощи
17.	Государственное учреждение Медицинский радиологический научный центр Российской академии медицинских наук, г. Обнинск	249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, д. 4	Комбустиология Онкология Эндокринология
18.	Государственное учреждение Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Российской академии медицинских наук, г. Санкт-Петербург	199034, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Менделеевская линия, д. 3	Акушерство и гинекология Педиатрия
19.	Государственное учреждение Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск	634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111-а	Сердечно-сосудистая хирургия
20.	Государственное учреждение Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск	634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10	Педиатрия
21.	Государственное Учреждение Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск	634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5	Онкология

[1] Пункт 8 Правил софинансирования в 2007 году государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации медицинскими учреждениями, находящимися в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 5 мая 2007 г. № 266 «Об оказании в 2007 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета».

[2] Нормативы финансовых затрат включают расходы в расчете на одного пролеченного больного: на оплату труда работникам с учетом начислений на заработную плату; на приобретение медикаментов, включая оплату дорогостоящих расходных материалов (импланты, имплантаты и т.д.), предусмотренных в утвержденных в установленном порядке Минздравсоцразвития России стандартах медицинской помощи (указанные средства федерального бюджета предусмотрены по статьям экономической классификации расходов бюджетов Российской Федерации: 211 «Заработная плата», 213 «Начисления на оплату труда», 340 «Увеличение стоимости материальных запасов»).

Информация Союза педиатров России

Продолжение. Начало на стр. 25.

— внедрение современных технологий оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи детям с врожденной патологией и тяжелыми инвалидизирующими болезнями;
— продолжение работы по расширению сети перинатальных центров с учетом необходимости перехода на новые критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности.
1.2. В рамках приоритетного национального проекта «Демография» предусмотреть разработку и реализацию программы «Сохранение и укрепление здоровья детей подросткового возраста», предусматривающей комплексное решение вопросов сохранения и укрепления репродуктивного, оборонного и трудового потенциала страны.
1.3. Обеспечить дальнейшую разработку новых и совершенствование существующих стандартов специализированной, в том числе высокотехнологичной помощи детям.

2. В Российскую академию медицинских наук.
2.1. Всемерно содействовать расширению фундаментальных и прикладных исследований по клинической и профилактической педиатрии, в том числе по проведению клинических испытаний современных эффективных лекарственных средств в педиатрии.
2.2. Обеспечить по результатам научных исследований разработку методического сопровождения при внедрении высокотехнологичных методов диагностики и лечения в педиатрическую практику.
2.3. Обеспечить разработку научно обоснованных стандартов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации детей с тяжелыми инвалидизирующими болезнями.

*Председатель Научного совета по педиатрии РАМН
и Минздравсоцразвития России,
главный специалист-эксперт педиатр
Минздравсоцразвития России
академик РАМН
А.А. Баранов*

Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадριвалентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисленных далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: - рака шейки матки, вульвы и влагалища; - генитальных кондилом (*condyloma acuminata*); - предраковых диспластических состояний; - аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); - цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени (CIN 2/3); - интраэпителиальной неоплазии вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3); - интраэпителиальной неоплазии влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3); - цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «B». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0,1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами противошоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0,5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

Все права защищены.

121059, Москва, пл. Европы, 2, Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло

Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276

ГАРДАСИЛ®

**[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6, 11, 16, 18 типов)]**

06-08-GRD-2007-RUCB-27(20651207(1))-J

Возможности контроля вируса гриппа

Обзор тезисов VI Международного конгресса по гриппу в Торонто, июнь 2007 г.

Впервые Международный конгресс по гриппу состоялся в 1986 г. в Колорадо. Число участников было небольшим. С тех пор интерес к проблемам этой грозной инфекции становился все сильнее, информации и новых научных открытий становилось все больше, и теперь Международный конгресс «Возможности контроля вируса гриппа» — важнейшая встреча, которая проходит каждые 4 года и собирает большое количество специалистов из всех стран мира, занимающихся данной проблемой. Это прекрасная возможность для ученых разных стран обменяться опытом и выработать единую стратегию по предотвращению катастрофы, которой может стать пандемия. В конгрессе традиционно принимают участие не только ученые, сотрудники ВОЗ, но и организаторы здравоохранения, представители разных стран, журналисты, а также компании-производители вакцин. Наиболее интересные доклады VI Международного конгресса были посвящены следующим ключевым областям:

110

- надзор и моделирование сезонных и потенциально пандемических заболеваний гриппом;
- обзор уже известных и новейших вакцин против сезонного гриппа;
- аспекты контроля и надзора при пандемиях, в том числе планы по профилактике возможных пандемий и создание резервных запасов вакцин и противовирусных препаратов;
- доклиническая и клиническая оценка вакцин против пандемически опасных штаммов;
- тактика антивирусной терапии при сезонных и потенциально пандемических заболеваниях гриппом, а также стратегия создания противовирусной защиты;
- клинические рекомендации и указания по контролю сезонного и пандемического гриппа.

Группу участников конгресса из России возглавляли академики РАМН Львов, Баранов, профессора Некрасов, Пучкова, Намазова и др.

Вакцины против сезонного гриппа

По оценкам экспертов ВОЗ, вакцинация является самой эффективной мерой борьбы с гриппом. Поэтому существующие рекомендации направлены на ежегодное увеличение прививаемого контингента. На данный момент средний уровень вакцинации в Европе составляет 17,4%, хотя 35,4% населения относятся к группе риска (пожилые и лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями). Экспертами признано, что вакцинация данной группы в полном объеме привела бы к существенному снижению смертности и уменьшению степени циркуляции вируса в популяции. Увеличение уровня сезонной вакцинации, согласно программе ВОЗ, является наиболее вероятным путем для увеличения запасов противопандемичной вакцины.

Хотя проблема гриппа является глобальной проблемой здравоохранения, меры по надзору за ситуацией в разных странах существенно отличаются. В ряде развивающихся стран больше внимания уделяется таким заболеваниям, как гепатит, СПИД и малярия. В то же время после вспышки птичьего гриппа и SARS программы контроля во многих странах пересмотрены. Надзор наиболее силен в странах Европы и Северной Америки, где правительством разработаны специальные программы и другие меры контроля над гриппом. Кроме того, существует взаимодействие на международном и информационном уровнях в лице ВОЗ и других организаций, занимающихся глобальным мониторингом проблемы гриппа.

Противогриппозная вакцинация детей

В нескольких докладах были представлены исследования по вакцинации против гриппа у детей. Исследование детей от 6 до 59 мес в трех штатах США в течение 2003–2004 гг. с использованием трех типов дизайна исследований (случайная выборка, спонтанные контингенты на основе практического применения, случайные контингенты с рандомизированным последующим опросом по телефону) включало 231 случай гриппа, в основном среди не вакцинированных детей. Эффективность вакцинации в течение трех исследований была оценена от 43% до 54%, в основном вследствие частичного несоответствия между типом использованной вакцины и циркулирующими штаммами.

В ходе расширенного исследования было установлено существенное снижение заболеваемости гриппоподобными заболеваниями у детей раннего школьного возраста, вакцинированных Инфлюваком, по сравнению с невакцинированными.

Исследование у детей до 4 лет, вакцинированных неспецифической трехвалентной инактивированной вакциной, проведенное в Японии и у детей 6–23 мес в Канаде, показало, что уровень защитных антител у значительного числа детей младшего возраста достигнут не был, даже после двукратной вакцинации.

В то же время противоположные данные были получены в США при исследовании, показавшем 71%-ную эффективность при двукратной дозировке трехвалентной инактивированной вакцины по предупреждению госпитализации в связи с гриппом у детей 6–23 мес.

Несколько докладов были посвящены эффективности вакцины Инфлювак производства Солвей Фарма у различных групп пациентов. Так, в большом исследовании эффективности препарата для детей показано, что использование Инфлювака приводило к значительному снижению случаев заболеванием гриппа у детей раннего возраста, а заболеваемость не привитых детей, находящихся в контакте с привитыми, снижалась. Кроме того, Инфлювак также показал хорошие показатели выработки защитных антител у большинства больных неходжкинской лимфомой, причем уровень антител не зависел от получаемой иммуносупрессивной терапии. Следует отметить также, что в комбинации с вакциной против пневмококковой инфекции Инфлювак приводил к 52% снижению случаев заболевания гриппом и 24%-ному снижению воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей 18–72 мес в течение трех сезонов заболеваемости гриппом.

Новые данные об эффективности адьювантных вакцин

Компания Новартис представила новые данные по MF59-адьювантной вакцине Флюад. При сопоставлении вакцины Флюад с вакциной Агриппал в ходе рандомизированного исследования у взрослых с сопутствующими хроническими заболеваниями (например, ХОБЛ, гипертензия, почечная и сердечная недостаточность) выяснилось, что Флюад обладает существенно лучшими свойствами иммуногенности. Переносимость обеих вакцин оказалась хорошей, однако местные и системные реакции оказались в большей степени связаны с применением адьювантной вакцины.

Иммуногенность Флюада также была подтверждена в исследовании на лицах пожилого возраста; адьювантная вакцина индуцировала более высокий уровень иммунного ответа к гомологичным штаммам, нежели вирусосомальная вакцина Инфлексал V, а также показала нарастание титра против гетерологичных штаммов.

Флюад также была сопоставлена с вакциной Агриппал у людей, серопозитивных и серонегативных к ВИЧ-1. Флюад оказалась существенно более иммуногенной, чем Агриппал по всем подвидам вируса; ни одна из этих вакцин не была связана с изменениями в числе CD4 или же появлением вiremии у ВИЧ-положительных пациентов.

Австралийский производитель вакцины CSL представил результаты I и II фаз исследования инактивированной вакцины на основе расщепленных вирионов против штамма A/Vietnam/1194/2004NIBRG(H5N1). Благодаря использованию адъювантов на основе алюминия вакцина в обеих дозах показала хорошую иммуногенность и оказалась безопасной и хорошо переносимой пациентами.

Подготовка к пандемии

Контроль и надзор за вспышками высоко патогенного птичьего гриппа у птиц играет колоссальную роль в снижении распространения вирусов птичьего гриппа в человеческой популяции. Ряд докладчиков осветили мероприятия по эпидемиологическому надзору в их странах за вспышками инфекции среди птиц и людей для выявления возможной передачи вируса от птиц к человеку и факторов, ведущих к инфицированию человека.

В Таиланде, где в 2004 г. наблюдались случаи заболевания человека птичьим гриппом H5N1, в ряде работ не удалось выявить каких-либо антител к H5N1 у лиц, проживавших в тех же деревнях, что и заболевшие; это доказывает, что передача вируса от птицы к человеку была небольшой, несмотря на высокий уровень контактов, а передача от человека к человеку вообще не имела существенного значения.

Ретроспективный анализ 22 случаев заболевания человека птичьим гриппом H5N1 в Китае в 2005 г. показал, что у всех заболевших, кроме одного, отмечался контакт с заболевшей или мертвой птицей или предшествовавшее заболеванию посещение птицеферм, что еще раз говорит об отсутствии существенной роли передачи вируса от человека к человеку.

В Судане и Нигерии была изучена популяция местных жителей после вспышки высокопатогенного штамма гриппа у птиц; случаев заболеваемости людей отмечено не было.

Два доклада освещали планы по контролю над распространением гриппа у диких и домашних птиц в Азии, Европе и Африке. Хотя набор общих мероприятий сходен (эффективное выявление, быстрая изоляция, необходимое уничтожение, сохранение биологической безопасности, вакцинация), в каждой стране имеются свои специфические особенности, затрудняющие реализацию этих планов.

Доклады доктора Van Tam были посвящены анализу методов, использовавшихся для контроля над несколькими вспышками птичьего гриппа в Великобритании с потенциальной опасностью для человеческой популяции.

Первый случай был зарегистрирован на индюшачьей ферме и мясоперерабатывающим заводом в Стаффолке, где из-за инфицирования высоко патогенным вирусом H5N1 пришлось прибегнуть к уничтожению примерно 160 тысяч птиц.

Все потенциально инфицированные работники фермы профилактически получали осельтамавир и сезонную вакцинацию против гриппа, а работники, участвовавшие в уничтожении птицы, — только осельтамавир для профилактики. Гриппоподобные симптомы были отмечены у 17 человек, но никто из них не оказался положительным к H5.

Вторая вспышка слабо патогенного H7N2 произошла у куриц и уток с одной фермы, располагавшейся в трех зданиях. Несколько человек отметили появление гриппоподобных симптомов, инфицирование H7 было констатировано у четырех человек, из которых у двоих заболевание протекало тяжело и потребовало госпитализации. Случай атипичен, так как случаи заражения человека H7 редки, и ранее слабо патогенные вирусы птичьего гриппа не считались способными вызвать у человека более-менее серьезное заболевание.

Наконец, ряд докладчиков упоминал о необходимости быстрого и четкого совместного реагирования в случае пандемий. Такое взаимодействие должно обеспечить как меры по общественной пропаганде в опасных зонах, так и эффективное поступление информации между различными странами и организациями.

ЭФФЕКТИВНО
ДОКАЗАНО
БЕЗОПАСНО

инфлювак®

Защита от гриппа



А Ваши пациенты Инфлювакцинированы?

Обладая 50-летним опытом и всемирно запатентованным шприцем Дюфарджект®, Солвей Фарма предлагает самую рациональную концепцию профилактики гриппа. Вакцина Инфлювак® — надежное и простое решение.

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
Http://www.solvay-pharma.ru
Http://www.grippu.ru

 SOLVAY
PHARMA

В стремлении к прогрессу



Разработка пандемических вакцин

Ряд основных тем фигурировал во многих научных презентациях и работах симпозиума в связи с будущими стратегиями пандемической вакцинации. Основной их идеей было стремление перейти от традиционной технологии приготовления вакцин на основе куриных яиц к вакцинам на основе клеточных культур. Использование яиц потенциально опасно при появлении высоко патогенных вирусов птичьего гриппа. Это заставляет многих участников конгресса повторять, словно молитву «Нет курицы — нет яйца — нет вакцин». Производство вакцин на основе клеточных культур проще и быстрее обеспечивает нужными количествами вакцины в случае пандемий. Использование адъювантов также может сыграть большую роль в стратегии относительно возможных в будущем пандемий. В ряде случаев использование адъювантов позволяет использовать существенно меньшие дозы антигенов, чем традиционные вакцины; заметна разработка GSK адъювантной вакцины, для которой достаточной является дозировка в 3,8 мкг. Экономия антигена, вероятно, станет очень актуальной при любой ситуации пандемии, поскольку реальная необходимость в антигене всегда растет быстрее, чем его резервуар и возможность получения. Помимо того, что использование адъювантов может существенно повысить иммуногенность, они могут быть важны в популяциях пожилых лиц и других группах, чей иммунный ответ на вакцинацию исходно неполноценен. Наконец, адъюванты могут увеличить перекрестную защиту от дрейфующих или перекрестных штаммов, которые могут быть очень важны как в период пандемии, так и сразу после него.

В ряде стендовых докладов исследовалась клиническая эффективность адъювантной (алюминий) инактивированной субъединичной вакцины против гриппа H5N1. При исследовании дозирования у здоровых взрослых выяснилось, что иммуногенность лишь близка к оптимальной даже при дозе свыше 45 мкг. Использование алюминия мало или вовсе не влияло на иммунный ответ. Эти данные также были подтверждены двумя сходными исследованиями в популяциях пожилых. В то же время использование двух доз неадъювантной вакцины и, спустя 6 мес, третьей дозы приводило к увеличению титра антител, причем существенно большему, чем после второй дозы; эти антитела сохранялись на своем уровне в течение следующих 6 мес после второй дозы. Эти данные свидетельствуют о возможной пользе стратегии первичной «ударной» вакцинации при ответе на пандемию, и в качестве первичной предпандемической дозы следует использовать не одну, а две дозы. В то же время применение трех доз в количествах, необходимых для достижения максимальной иммуногенности (в данной работе — 45 мкг), может оказаться сложным в тех случаях, когда главной целью является экономия антигенов. Значение первичной и предпандемической профилактики также было освещено доктором Торнам, который описал надежную индукцию иммунной памяти В-клеток, специфичных для H5, у лиц, которые до этого получали двойную дозу вакцины против штамма 1997 Hong Kong H5N1 и затем однократную

«ударную» дозу вакцины против штамма Vietnam 2004 H5N1. Также были освещены различные стратегии по экономии антигена в случае пандемий. Компания Berna Biotech представила результаты работы, исследовавшей безопасность и иммуногенность своей виросомальной адъювантной сезонной вакцины Inflexal, вводимой внутривенно, в сравнении с традиционным внутримышечным введением. Внутривенная вакцина хорошо переносилась и обеспечивала хороший иммунный ответ при дозе 0,1 мл, что в 5 раз меньше стандартной дозы при внутримышечном введении (0,5 мл). Хотя в работе рассматривалась сезонная вакцина, эти данные говорят о возможных альтернативных путях введения вакцин в свете стратегий по экономии антигена в случае пандемий.

Компания Новартис также представила работу, посвященную роли адъювантов при экономии антигенов. В работе, проведенной на здоровых людях зрелого и пожилого возраста, было показано отсутствие превосходства дозы 7,5 мкг вакцины A/Vietnam/1194/2004-like(H5N1), комбинированной с адъювантом MF59, в сравнении со стандартной дозой антигена в 15 мкг. Эти данные важны для коррекции дозо-экономных и препандемических стратегий.

Доктор Keitel из Baylor College of Medicine (Texas) суммировал «за» и «против» использования различных типов вирусных антигенов в будущем развитии вакцинации против пандемически опасных штаммов. Субъединичные вакцины весьма привлекательны, поскольку сочетают в себе высокую безопасность и хороший иммунный ответ; в то же время требуется применение двух доз, что в случае пандемии может быть невозможно. Инактивированные (субъединичные и сплит) вакцины также требуют высоких доз антигенов, что может оказаться проблемой в условиях повышенного спроса на антигены и их малого количества. Экономия антигенов может быть достигнута путем применения адъювантов, однако часто они дороги, обладают высокой реактивностью и не вполне ясной безопасностью. Целновирионные вакцины могут помочь снизить количество антигенов, требуемых для эффективного иммунного ответа; в то же время реактивность опять является лимитирующим фактором, особенно у детей. Живые аттенуированные вакцины часто вызывают хороший иммунный ответ и раннюю защиту при использовании даже низкой дозы, однако они не показаны в целом ряде групп риска и сомнительны по части безопасности в связи с легкостью возникновения неаттенуированных патогенных штаммов.

Производители вакцин и независимые исследователи согласились, что рост использования вакцин против сезонного гриппа имеет огромное значение не только из-за сокращения заболеваемости и смертности, но и, что едва ли не более важно, как катализатор развития международной системы разработки вакцин. Растущее количество исследований и разработок сезонных вакцин также способствует улучшению эффективности вакцин и позволяет нам внедрять использование адъювантов и другие стратегии, которые могут привести к экономии антигена в период пандемий.

Антивирусная терапия

Доктор Chotpitayasunondh доложил о клиническом опыте использования противовирусных препаратов во время вспышки гриппа H5N1 у людей в Таиланде с 2004 г. по май 2007 г. Из 25 описанных случаев заболевания человека осельтамивир использовался у 16-ти больных; в первые дни вспышки заболевания препарат доступен не был. Среди восьми выживших после инфицирования H5N1 пациентов пятеро принимали осельтамивир; было показано, что частота выживания была выше у пациентов, которых начинали сразу лечить осельтамивиром, нежели у тех, кто начал курс лечения спустя несколько дней от начала заболевания.

Доктор McKimm-Breschkin (CSIRO, Австралия) представил очень интересные данные об увеличении антивирусной защиты против H5N1 среди изолированных групп в Индонезии. Эти вирусы таксона 2, выделенные от птиц, оказались в 25–30 раз более восприимчивы к лечению осельтамивиром, чем таксон 1. Все вирусы оказались чувствительны к занамивиру и NA1 4-AminoNeu5Ac2en, что свидетельствует о необходимости включения осельтамивира и занамивира во все стратегические запасы антивирусных препаратов.

О Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы лечения и современные технологии в педиатрии»

5–6 сентября 2007 г. в Краснодаре на базе государственного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» департамента здравоохранения Краснодарского края прошла Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы лечения и современные технологии в педиатрии». Организаторами конференции явились: департамент медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, государственное учреждение Научный центр здоровья детей РАМН, департамент здравоохранения Краснодарского края, государственное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница», Союз педиатров России. В работе конференции приняли участие более 900 врачей педиатрической службы Российской Федерации. В ходе ее работы были рассмотрены вопросы повышения качества оказания специализированной медицинской помощи детям, проанализированы результаты новых методов лечения заболеваний у детей с целью внедрения их в практику.

Глава администрации Краснодарского края Александр Николаевич Ткачев и заместитель главы администрации Краснодарского края Галина Дмитриевна Золина своим участием подчеркнули значимость рассматриваемых на конференции вопросов.

В рамках конференции специалисты ведущих клиник России, Австрии, Германии, Швейцарии поделились со своими коллегами опытом работы по внедрению новых методов диагностики и лечения у детей, таких как экстракорпоральная мембранозная оксигенация новорожденных, страдающих врожденными пороками развития органов дыхания, микрохирургическое лечение нейрохирургических заболеваний у детей, ангиографические методы исследования и эндоваскулярная хирургия. Были рассмотрены вопросы педиатрии, детской онкогематологии, иммунологии, неврологии, дерматологии, специализированных видов хирургической помощи у детей.

Впервые в практике Кубанского здравоохранения проведен отдельный международный симпозиум для старших и главных медицинских сестер детских лечебных учреждений. Немецкую делегацию на конференции возглавил господин Дитер Ханс Дауб — советник по медицинским вопросам, премьер — министра Германии А. Меркель. Во главе Австрийской делегации стоял Гельмут Гаднер — главный врач детского госпиталя имени Святой Анны (Австрия). В конференции принимали участие представители Европейской благотворительной организации ГИГАКС — Юлиус Майнл и Кристлл Фриш. Благодаря их содействию в течение последних двух лет медики Детской краевой клинической больницы имели возможность ознакомиться с новыми методами лечения и диагностики онкогематологических больных в детском госпитале имени Святой Анны. Всего за это время в ведущих клиниках Австрии и Германии был обучен 21 врач Детской краевой клинической больницы.

Нашу страну представляли не менее известные ученые, такие как председатель исполкома Союза педиатров России, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации, директор Научного центра здоровья детей РАМН, главный специалист эксперт педиатр Минздравсоцразвития РФ, академик РАМН А.А. Баранов, заместитель председателя исполкома Союза педиатров России, главный врач Российской детской клинической больницы Росздрава, председа-



113

тель правления ассоциации детских больниц РФ д.м.н., профессор Н.Н. Ваганов, директор федерального государственного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Росздрава, главный педиатр Департамента здравоохранения Москвы, член — корр. РАМН А.Г. Румянцев.

Конференция проходила под председательством председателя исполкома Союза педиатров России и вице-президента Европейской педиатрической ассоциации А.А. Баранова, который зачитал приветствие заместителя министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Стародубова. Высоко оценивая достижения медиков Краснодарского края, академик Баранов отметил, что показатель младенческой смертности в крае по итогам 2006 г. (8,2 промилле) — на уровне средневропейского, а в книге почетных гостей он отметил, что «технологии диагностики и лечения, применяемые в Детской краевой клинической больнице Краснодара соответствуют мировым стандартам». Делегация ведущих российских ученых, возглавляемая А.А. Барановым, была очень представительной. Она включала 2 заместителей председателя (профессоров Н.Н. Ваганова, П.Л. Щербакова) и 8 членов Исполкома Союза педиатров России — профессоров НЦЗД РАМН Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, Л.М. Кузенкову, Л.С. Намазову, О.И. Симонову, А.Г. Талалаева, А.Г. Тимофееву, С.П. Яцыка и 2 из других крупнейших педиатрических центров РФ — профессоров Г.М. Булатову и В.А. Петеркову. Такой «звездный» состав лекторов и докладчиков и определил высокий научный уровень мероприятия, что было отмечено слушателями, собравшимися из всех уголков России.

В конференции приняли участие около 500 медицинских работников Кубани во главе с руководителем департамента здравоохранения Краснодарского края С.Н. Алексеенко.

То, что такая значимая конференция прошла на Кубани, играет большую роль не только для медиков, но и для всех жителей Краснодарского края, ведь она поможет улучшить качество оказания медицинской помощи детям всего ЮФО.

Главный врач
ГУЗ «Детская краевая
клиническая больница»,
к.м.н. И.А. Луговая

Информация от компании Ферросан

Е.В. Ших

Институт клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения

«Витамины интеллекта»

Контактная информация:

Евгения Валерьевна Ших,

доктор медицинских наук, профессор Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, руководитель отдела мониторинга лекарственных средств Института клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения

Адрес: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 1,

тел. (495) 694-16-08

Статья поступила 26.07.2007 г.,

принята к печати 16.08.2007 г.

114

Отрицательная динамика экономического статуса основной части населения России, сложившиеся стереотипы питания, в том числе основанные на fast-food и полуфабрикатах, изменили структуру питания в сторону значительного уменьшения потребления наиболее ценных пищевых продуктов. Повседневный рацион большинства россиян на сегодняшний день — это углеводно-жировая, с недостаточным количеством животного белка, дефицитом витаминов, микроэлементов и балластных веществ пища.

Нам всем знакомо изречение Фейербаха: «Человек — это то, что он ест». Сегодня диетологи выдвигают на первый план лозунг: «Человек чувствует» то, что он ест».

В случае, если организм ребенка не получает необходимого набора питательных веществ, активируется механизм, который повышает уровень активности ряда гормонов, в частности, кортизола, приводящего нервную систему в состояние возбуждения, которое препятствует нормальному усвоению учебного материала. У детей, особенно это касается раннего школьного возраста, не до конца развиты механизмы саморегуляции и компенсации, в результате ребенок чувствует себя уставшим, или, наоборот, напряженным и нервным, что приводит к проблемам с успеваемостью и поведением, истощению адаптационных резервов.

К веществам, которые помогают нам чувствовать себя спокойными, уравновешенными и работо-

способными, относятся омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Омега-3 ПНЖК являются важным структурным компонентом серого вещества мозга, которое, по мнению ряда ученых, в организме несет ответственность за развитие интеллекта. Также омега-3 ПНЖК необходимы для правильного функционирования сетчатки. Достаточное содержание в пище омега-3 во многом определяет умственные способности ребенка, правильное развитие мелкой моторики и моторно-зрительную координацию.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми для нормального функционирования клеток организма человека, они не синтезируются в организме и должны поступать извне с пищей. Основные и наиболее изученные представители семейства омега-3 ПНЖК — это эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК).

Основная роль омега-3 ПНЖК состоит в обеспечении функционирования клеточных мембран, трансмембранных ионных каналов и регуляции физиологических процессов путем синтеза липидных медиаторов. ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипидный слой клеточных мембран, влияют на текучесть клеточных мембран, изменяя основные функции, такие как ферментативная активность, передача импульсов и работа рецепторов.

Ye.V. Shikh

Institute of Clinical Pharmacology, FSI Scientific Center of Medical Application Expertise

Intellect vitamins

Источником полиненасыщенных жирных кислот являются пищевые продукты, которые по целому ряду причин достаточно редко входят в рацион питания: некоторые сорта морских рыб (лосось, тунец, сардина, макрель), овощные масла (редко употребляемые рапсовое и соевое), орехи, некоторые виды фруктов.

К сожалению, в России далеко не всем доступна свежая морская рыба, тем более из холодных северных морей (содержание омега 3 ПНЖК в такой рыбе особенно высокое).

В связи с этим возникает необходимость восполнения дефицита этих важных веществ с помощью биологически активных добавок к пище.

Компанией Ферросан разработана биологически активная добавка к пище Мульти-табс Интелло Кидс с омега-3, которая содержит полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (их получают из жира тунца) и важные для здоровья ребенка витамины С и Е.

Омега-3 ПНЖК, так же как и другие полиненасыщенные жиры, подвержены окислительному повреждению со стороны свободных радикалов, вследствие токсического воздействия и радиации. Сочетание в препарате Мульти-табс Интелло Кидс с омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с витаминами-антиоксидантами С и Е позволяет предотвратить повреждение активного компонента окислительными процессами и добиться максимального его усвоения.

Аскорбиновая кислота способствует повышению сопротивляемости организма стрессу, помогает успешно справляться с его последствиями. Это вещество имеет большое значение в синтезе

гормонов, ответственных за устойчивость и адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды. Витамин С способствует активизации процессов мышления, используется организмом при производстве нейромедиаторов и нервных клеток.

Витамин Е повышает неспецифическую резистентность организма, стимулирует собственную противовоспалительную активность, а также обладает интерферогенным действием, заключающимся в стимуляции воспроизводства клеток иммунной системы, которым необходимо быстро «размножиться» при встрече с источником возможного заболевания.

Созданная датскими специалистами капсула Мульти-табс Интелло Кидс с омега-3 предназначена для разжевывания. Благодаря уникальной технологии производства содержимое капсулы имеет приятный вкус черной смородины без малейшего вкуса или запаха рыбы, что делает прием максимально комфортным. В составе капсулы отсутствуют сахар и искусственные красители. Мульти-табс Интелло Кидс с омега-3 настолько вкусные, что ребенок даже не догадается, что они производятся из рыбы!

Комплекс Мульти-табс Интелло Кидс с омега-3 поможет обеспечить детский организм веществами, необходимыми для физического здоровья и успешного интеллектуального развития (максимальное содержание основного компонента ДГК — 83%). Рекомендуется использовать его курсами в период повышенных интеллектуальных нагрузок, связанных с учебой, а также в период адаптации к детским учебным учреждениям.

На пользу здоровья,
Multi tabs
в основе достижений

Чтобы детишки отлично учились, им нужны не только хорошие педагоги 😊

Новость!

Детский организм нуждается в Омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах, которые как «кирпичики», участвуют в построении быстро растущего мозга ребенка.

Не всем детям по вкусу рыба, а тем более жирная. А ведь им требуется съесть 80-100 граммов такой рыбы в день, чтобы получить достаточное количество Омега-3!

Новый комплекс Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3 — отличное решение для поддержки интеллекта детишек! Ваш ребенок ни за что не подумает, что капсулы Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3 созданы из рыбы, потому что они очень вкусные!

- Никакого вкуса и запаха рыбы или жира!
- Начинка с приятным черно-смородиновым вкусом
- Капсулы можно жевать как конфеты или «жвачку»

ВИТАМИНЫ ИНТЕЛЛЕКТА

Биологически активная добавка. Не является лекарственным средством. Перед употреблением рекомендуется ознакомиться с этикеточной надписью и информационным вкладышем.

Св-во о гос. рег. №77.99.23.3.У.2433.4.07 от 11.04.2007 г. На правах рекламы.

Вопросы и ответы

Для кого опасен вирус папилломы человека (ВПЧ) и насколько эффективна квадριвалентная вакцина от него, которую уже называют «прививкой от рака»? На эти вопросы отвечает Лейла НАМАЗОВА, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения, заместитель директора по науке ГУ НЦЗД РАМН.

Защита от папилломавируса человека

От каких типов ВПЧ может защитить квадριвалентная вакцина?

От тех, которые вызывают рак шейки матки (РШМ), рак вульвы, рак влагалища, кондиломы и другие болезни. Существует около 100 типов ВПЧ. Онкогенные 16 и 18 типы ответственны за 72% РШМ. Но и неонкогенные типы вирусов могут быть чрезвычайно опасными. Например, 6 и 11 типы ВПЧ вызывают около 90% всех генитальных кондилом у мужчин и женщин и рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) у детей и взрослых — заболевание хотя и не злокачественное, но опасное для жизни. Последние данные обнадеживают: квадριвалентная вакцина может защищать не от 4, а от большего числа типов ВПЧ: 6, 11, 16, 18, а также 31 и 45 и некоторых других, против которых формируется перекрестная защита. Максимальную эффективность вакцинация от ВПЧ имеет, если проведена в подростковом возрасте до начала половой жизни. Но даже если вам 35 лет, эффективность вакцины будет высокой, даже если вы были инфицированы одним из типов ВПЧ, она защитит вас от остальных.

У моей 13-летней дочери рецидивирующий респираторный папилломатоз. Надо ли прививать ее 10-летнего брата?

Если у дочки с раннего детства есть РРП, то, скорее всего, она заразилась в родах, проходя через родовые пути матери. Каждая женщина, у которой обнаружен 6 или 11 типы ВПЧ, и у которой старший ребенок страдает РРП, в 100% случаев должна вакцинировать младших детей сразу после рождения, как это делают при гепатите В. Оптимальным для прививки считается возраст 9–26 лет, но для профилактики РРП, очень серьезного заболевания, при котором папилломы могут перекрывать голосовую щель и вызвать асфиксию, мы рекомендуем другой подход.

Как долго действует вакцина? Если сделать прививку в 10 лет, будет ли она работать в 30 лет?

Это так же, как с гепатитом В. Пока у нас еще не достаточно времени, чтобы доказать длительность действия вакцины. После трех прививок отмечается очень хорошая иммунная память. Ее пытались проверить, искусственно моделируя атаку вируса через 5 лет после вакцинации. И был иммунный ответ, по которому поняли, что вакцина скорее всего позволит и через 20 лет осуществлять защиту в полном объеме. Внешне, кстати, это никак не проявлялось — не было ни повышения температуры, ни ухудшения самочувствия. То, что произошла активация иммунитета, показывали только анализы.

Вы бы согласились сделать прививку своему ребенку?

Уже сделала одному, второму тоже собираюсь. Да и мы с мужем решили привиться. Мужчинам это тоже надо — если они будут вакцинироваться, то со временем вирус исчезнет из популяции. Кроме того, ВПЧ и для мужчин может быть очень опасным.

ВПЧ обнаружили во время беременности, 18 тип, после родов прижигали эрозию, атипии не нашли. Сейчас ничего нет. Нужна ли мне вакцина?

Нужна. Каково естественное течение болезни? Произошло инфицирование, организм справился с инфекцией. Однако иммунитет после естественного инфицирования развивается не у всех и, не будучи сильным и стойким, не гарантирует защиты от повторного заражения. Более того, если у женщины уже есть любые проявления ВПЧ-инфекции — кондило-

мы, дисплазии, то надо вакцинироваться и лечиться параллельно.

ВПЧ обнаружили в мазках, но внешне никаких проявлений нет. Сейчас я беременна. Как это может отразиться на ребенке?

Зависит от типа ВПЧ. Если это 6 или 11 типы, то во время родов можно инфицировать ребенка, и у него может развиться РРП, который гарантирует инвалидность в 100% случаев. Мы считаем, что ниша для защиты таких детей — вакцинация сразу после рождения. Как, например, прививают от гепатита В.

Может ли вакцинация спровоцировать заболевание? Ведь были случаи, когда гриппом заболевали именно после прививки. И как насчет побочных эффектов и противопоказаний?

Квадριвалентная вакцина от ВПЧ не может ни вызвать заболевание, ни спровоцировать обострение существующего заболевания. Она состоит из вирусоподобных частиц, искусственно моделирующих по структуре «пустую оболочку» вируса без генетической начинки. Побочных эффектов вакцина практически не дает — разве что в первый день место инъекции может быть слегка болезненным. Противопоказаний нет (за исключением индивидуальной непереносимости компонентов), квадριвалентная вакцина является единственной, имеющей категорию безопасности «В» при беременности. То есть вакцинироваться специально во время беременности не рекомендуется, но если вы забеременели во время курса прививок, это не опасно ни для матери, ни для будущего ребенка. Вакцинацию можно прервать без последствий и закончить после рождения малыша. Кормящим мамам вакцинироваться не возбраняется.

Всегда с партнерами пользовалась презервативами, но недавно у меня выявили ВПЧ. Разве презерватив не защищает от вируса?

Нет. Как и от многих других вирусов. Относительно ВПЧ уже давно доказано, что от них не так легко защититься. Тем более что вирус передается при соприкосновении кожи с кожей, а презерватив не покрывает гениталии полностью.

Как расписывается график прививок? Насколько жестко определяются сроки? И можно ли заниматься сексом, пока не закончилась вакцинация?

Важно выполнить несколько условий. Во-первых, все три инъекции делают в течение года. Во-вторых, между первой и второй прививками должно пройти минимум 4 нед. В-третьих, промежуток между второй и третьей инъекциями должен быть не менее 12 нед. Соблюдение минимальных промежутков — это главное. Увеличение в большую сторону не так критично, как сокращение.

Что до сексуальных отношений, то уже после второй инъекции иммунитет очень высокий, можно чувствовать себя в безопасности. Третью прививку делают для того, чтобы закрепить иммунную память.

Где можно сделать прививку от ВПЧ?

В Москве в Центре семейной вакцинопрофилактики, в России — в ряде городов — список есть на сайте компании, производящей вакцину. Делать прививку лучше всего именно в центрах вакцинопрофилактики, где не бывает подделок, и обязательно имеются противошоковые наборы. Перед вакцинацией берут кровь из пальца на анализ, дальше — осмотр у гинеколога, консультация вакцинолога. Если все в порядке, можно прививаться.