

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 (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 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 ученой 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)

Баранов А.А. (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)

Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова)

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)

Китарова Г.С. (Бишкек, Киргизия)

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)

Новик Г.А. (Санкт-Петербург)

Огородова Л.М. (Томск)

Пикуза О.И. (Казань)

Поляков В.Г. (Москва)

Постников С.С. (Москва)

Потапов А.С. (Москва)

Решетко О.В. (Саратов)

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)

Скрипченко Н.В. (Санкт-Петербург)

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)

Цыгин А.Н. (Москва)

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург)

Шияев Р.Р. (Иваново)

Щербакова М.Ю. (Москва)

Яцык Г.В. (Москва)

1

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2008 / ТОМ 5 / № 3

Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 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», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1.

Тел.: (495) 660-83-60.

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 5/ № 3/ 2008

СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**
5 Л.С. Намазова
- РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**
6 А.А. Баранов, Д.Н. Балашов, А.В. Горелов и соавт.
ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ СРЕДСТВАМИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В БЕЛАРУСИ, КАЗАХСТАНЕ, РОССИИ И УКРАИНЕ (ЗАЯВЛЕНИЕ ГРУППЫ ЭКСПЕРТОВ В ОБЛАСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ)
- ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**
15 **ВТОРОЙ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬНЫЙ ВИЛЬНЮССКИЙ КУРС «ВАКЦИНЫ — КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЛУЧШЕГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ»**
- ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ**
20 А.С. Колбин
КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ М.М. САДЫКОВА, Л.С. ГРИШИНОЙ, Р.Р. НИЯЗОВА, Л.Е. ЗИГАНШИНОЙ «СЛУЖБА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ»
22 М.М. Садыков, Л.С. Гришина, Р.Р. Ниязов, Л.Е. Зиганшина
СЛУЖБА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ**
28 Ю.Л. Солдатский
ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
32 S.H. Murch, Л.С. Намазова, Т.Э. Боровик
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СМЕСЕЙ, ОСНОВАННЫХ НА АМИНОКИСЛОТАХ, В ОБЛЕГЧЕНИИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР
39 О.Ф. Татьяна, А.С. Потапов, Л.С. Намазова, Е.Г. Цимбалова, А.Г. Кучеренко, А.Н. Сурков
МАРКЕРЫ КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
46 О.Ф. Татьяна, А.С. Потапов, Л.С. Намазова, Е.Г. Цимбалова, А.Г. Кучеренко, М.М. Лохматов
ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ
54 А.А. Алиханов, Е.М. Перепелова
РОЛЬ ВНУТРИСОСУДИСТОГО КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОСТРОГО ДИССЕМИНИРОВАННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА
64 Л.Л. Нисевич, Л.С. Намазова, К.С. Волков, И.М. Важнова, В.В. Ботвиньева, И.В. Зубкова, Е.Г. Филянская
ВСЕГДА ЛИ НЕОБХОДИМЫ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАТЯЖНОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ?
- ЛЕКЦИЯ**
72 М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова, А.Г. Гайворонская
МЕНИНГИТЫ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОККОВЫХ МЕНИНГИТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
- ПО МАТЕРИАЛАМ XII КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**
76 И.А. Громов, Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева, Т.Э. Боровик, Т.Н. Степанова, С.Г. Макарова, В.А. Скворцова
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**
82 Р.М. Торшхоева
АЛЛЕРГИЯ И АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
85 Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ β_2 -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
90 С.В. Корж
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ
98 Н.М. Ненашева
КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ
- ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**
104 **ПРИКАЗ № 203 ОТ 29 АПРЕЛЯ 2008 Г. «ОБ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОТДЫХА, ОЗДОРОВЛЕНИЯ И ЗАНЯТОСТИ ДЕТЕЙ В 2008–2010 ГОДАХ»**
106 **ПРИКАЗ № 183н ОТ 21 АПРЕЛЯ 2008 Г. «О ПРОВЕДЕНИИ В 2008–2010 ГОДАХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАХОДЯЩИХСЯ В СТАЦИОНАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ДЕТЕЙ-СИРОТ И ДЕТЕЙ, ОСТАВШИХСЯ БЕЗ ПОПЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ»**
- ИЗ ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА**
120 **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЕЛЕКТИВНОГО КИШЕЧНОГО АНТИБИОТИКА РИФАКСИМИНА**

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: (499) 132-30-43

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 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)

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)

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova)

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)

Kitarova G.S. (Bishkek, Kirghizia)

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)

Novik G.A. (St. Petersburg)

Ogorodova L.M. (Tomsk)

Pikuza O.I. (Kazan)

Poliyakov V.G. (Moscow)

Potapov A.S. (Moscow)

Postnikov S.S. (Moscow)

Reshetko O.V. (Saratov)

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)

Skripchenko N.V. (St. Petersburg)

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)

Tsygin 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)

3

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2008 / ТОМ 5 / № 3

Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia
2/62, Lomonosov avenue,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 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 printing-office «M-Studio»,
№ 8/1, 2nd Frunzenskaya street,
Moscow, 119146.

Tel.: (495) 660-83-60.

Circulation 5000 copies.

Subscription indices are in catalogue
«Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2008 volume 5 № 3

CONTENT

	EDITOR-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIALS
	A.A. Baranov, D.N. Balashov, A.V. Gorelov et al.
6	CHICKEN-POX PREVENTION BY THE SPECIFIC PREVENTIVE MEASURES IN BELARUS, KAZAKHSTAN, RUSSIA AND UKRAINE (STATEMENT OF EAST EUROPEAN VACCINE ADVISORY GROUP — EEVAG)
	VACCINATION IN MODERN WORLD
15	SECOND INTERNATIONAL VILNIUS COURSE «VACCINES AS AN INSTRUMENT TO ACHIEVE BETTER QUALITY OF LIFE»
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin
20	COMMENTS ON THE ARTICLE BY M.M. SADYKOV, L.S. GRISHINA, R.R. NIYAZOV, L.YE. ZIGANSHINA «CLINICAL PHARMACOLOGICAL SERVICE IN OPTIMIZATION OF THE PHARMACOLOGICAL SUPPORT AT THE INITIAL STAGE OF THE PEDIATRIC CARE»
	M.M. Sadykov, L.S. Grishina, R.R. Niyazov, L.Ye. Ziganshina
22	CLINICAL PHARMACOLOGICAL SERVICE IN OPTIMIZATION OF THE PHARMACOLOGICAL SUPPORT AT THE INITIAL STAGE OF THE PEDIATRIC CARE
	URGENT ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES
	Yu.L. Soldatsky
28	LARYNX DISEASES
	LITERATURE REVIEWS
	S.H. Murch, L.S. Namazova, T.E. Borovik
32	EFFICIENCY OF THE AMINOACID-BASED MIXTURES IN BRINGING RELIEF FOR THE SYMPTOMS OF THE COW'S MILK PROTEIN ALLERGY: SYSTEMATIC REVIEW
	O.F. Tatianina, A.S. Potapov, L.S. Namazova, Ye.G. Tsimbalova, A.G. Kucherenko, A.N. Surkov
39	MARKERS OF THE ENTERIC INFLAMMATION IN THE EVENT OF INTESTINAL DISEASES: LITERATURE REVIEW
	ORIGINAL ARTICLES
	O.F. Tatianina, A.S. Potapov, L.S. Namazova, Ye.G. Tsimbalova, A.G. Kucherenko, M.M. Lokhmatov
46	FAECAL CALPROTECTIN IN NONINVASIVE DIAGNOSTICS OF THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES AMONG CHILDREN
	A.A. Alichanov, E.M. Perepelova
54	THE ROLE OF CONTRAST ENHANCEMENT IN VISUALIZATION OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS
	L.L. Nisevich, L.S. Namazova, K.S. Volkov, I.M. Vazhnova, V.V. Botvinieva, I.V. Zubkova, Ye.G. Filianskaya
64	ARE THE ANTIBIOTICS ALWAYS NECESSARY FOR THE TREATMENT OF THE CHRONIC COUGH AMONG CHILDREN?
	LECTURE
	M.G. Galitskaya, L.S. Namazova, A.G. Gaivoronskaya
72	MENINGITISES AMONG CHILDREN: PECULIARITIES OF THE PNEUMOCOCCAL MENINGITIS AND OPPORTUNITIES FOR THEIR VACCINE-BASED PREVENTION
	PROCEEDINGS OF THE XIIth CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»
	I.A. Gromov, L.S. Namazova, R.M. Torshkhoyeva, T.E. Borovik, T.N. Stepanova, S.G. Makarova, V.A. Skvortsova
76	VITAMIN AND MINERAL SUBSTANCE PROVISION FOR THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE ALLERGIES IN MODERN CONDITIONS
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	R.M. Torshkhoyeva
82	ALLERGY AND ANTIHISTAMINIC MEDICATIONS
	Yu.G. Levina, L.S. Namazova
85	MODERN VIEW ON THE LONG-ACTING β_2-AGONISTS IN THERAPY FOR THE BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHILDREN
	S.V. Korzh
90	PECULIARITIES OF THE OPPORTUNISTIC INFECTION DIAGNOSTICS AND PHARMACOTHERAPY AMONG CHILDREN
	N.M. Nenasheva
98	BRONCHIAL ASTHMA SUPERVISION AMONG TEENAGERS
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
104	ORDER № 203 AS OF APRIL 29, 2008 ON THE PROVISION FOR THE RECREATION, HEALTH PROMOTION AND PREOCCUPATION OF CHILDREN IN 2008 TO 2010.
106	ORDER № 183n AS OF APRIL 21, 2008 ON THE HEALTH SURVEY OF THE ORPHANS AND CHILDREN WITHOUT PARENTAL SUPPORT IN THE IN-PATIENT HOSPITALS IN 2008 TO 2010
	FROM FOREIGN EXPERIENCE
120	EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY OF RIFAXIMIN SELECTIVE ENTERIC ANTIBIOTIC

Обращение главного редактора



Дорогие друзья, дорогие коллеги!

Знаете в чем отличие хорошего журнала от плохого? Второму нужен в основном тем, кто его создает, а первый — как раз наоборот, тем, кто его читает. Поэтому журналы, создаваемые для себя, гудами лежат после каждого мероприятия как некие тяжелые монументы, олицетворяющие собой сожаление о бездарно потраченных деньгах в угоду пустым амбициям создателей. А журналы, создаваемые для читателя, радостно выглядывают из сумок своих счастливых обладателей, дружелюбно помахивают страничками, легко шуршащими при перелистывании в движущемся транспорте, гордо раскинувшись, лежат на рабочих столах педиатров. Узнали описание?

Да-да, именно к этой гордой категории педиатрических журналов, с любовью создаваемых для наших детских врачей, относится и наша «Педиатрическая фармакология». Потому что мы сами педиатры, и мы безмерно уважаем и любим своих коллег за титанический труд, за детскую любознательность и недетскую серьезность в работе, за желание узнать как можно больше для того, чтобы еще эффективнее помогать своим пациентам!

Для вас, наших уважаемых читателей, мы вновь подготовили самые свежие новости из бескрайнего мира педиатрической науки и практики: про вакцинацию, про новые маркеры активности воспаления при заболеваниях кишечника и лечебно-диагностические алгоритмы респираторных инфекций, про новые противоаллергические препараты и лечебные продукты, про лучшие симпозиумы прошедшего конгресса педиатров и достижения службы клинической фармакологии, а также лекции по болезням гортани, менингитам и методам визуализации при энцефаломиелитах у детей.

Читайте и ... будьте счастливы! Ведь вы этого достойны!

**С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
заместитель директора по науке — директор НИИ
профилактической педиатрии
и восстановительного лечения НЦЗД РАМН,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова**

DEAR FRIENDS AND COLLEAGUES!

DO YOU KNOW, IN WHAT IS A DIFFERENCE OF GOOD JOURNAL FROM BAD? THE SECOND ONE IS NECESSARY MAINLY TO THOSE WHO CREATES IT, AND THE FIRST — JUST ON THE CONTRARY, THOSE WHO READS IT. THEREFORE THE JOURNALS CREATED FOR ITSELF LAY HEAPS AFTER EACH ACTION AS THE CERTAIN HEAVY MONUMENTS PERSONIFYING REGRET ABOUT WORTHLESSLY SPENT MONEY TO PLEASE TO EMPTY AMBITIONS OF FOUNDERS. AND THE JOURNALS CREATED FOR THE READERS JOYFULLY LOOK OUT OF BAGS OF THE HAPPY OWNERS, FRIENDLY WAG WITH THE PAGES EASILY RUSTLING AT BROWSING IN MOVING TRANSPORT, IS PROUD HAVING STRETCHED, LAY ON DESKTOPS OF PEDIATRICIANS. HAVE LEARNED THE DESCRIPTION?

YES-YES, TO THIS PROUD CATEGORY OF PEDIATRIC JOURNALS, WITH LOVE CREATED FOR OUR CHILDREN'S DOCTORS, WE CONCERN ALSO «PEDIATRIC PHARMACOLOGY». BECAUSE OURSELVES ARE PEDIATRICIANS, AND WE IMMENSELY RESPECT AND WE LOVE THE OUR COLLEAGUES FOR TITANIC WORK, FOR CHILDREN'S INQUISITIVENESS AND NOT CHILDREN'S GRAVITY IN WORK, FOR DESIRE TO LEARN AS MUCH AS POSSIBLE TO HELP THE PATIENTS MORE EFFECTIVELY!

FOR YOU, OUR DEAR READERS, WE AGAIN HAVE PREPARED THE LATEST NEWS FROM THE BOUNDLESS WORLD OF A PEDIATRIC SCIENCE AND PRACTICE: ABOUT VACCINATION, ABOUT NEW MARKERS OF ACTIVITY OF AN INFLAMMATION AT BOWEL DISEASES AND TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC ALGORITHMS OF RESPIRATORY INFECTIONS, ABOUT NEW ANTIALLERGIC PREPARATIONS AND MEDICAL PRODUCTS, ABOUT THE BEST SYMPOSIUMS OF THE LAST CONGRESS OF PEDIATRICIANS AND ACHIEVEMENTS OF SERVICE OF CLINICAL PHARMACOLOGY, AND ALSO LECTURE BY DISEASES OF A THROAT, MENINGITISES AND METHODS OF VISUALIZATION OF ENCEPHALOMYELITIS IN CHILDREN.

READ AND ... BE HAPPY! IN FACT YOU ARE WORTHY OF IT!

**YOURS FAITHFULLY,
EDITOR-IN-CHIEF, PROFESSOR,
DIRECTOR OF INSTITUTE OF PREVENTIVE PEDIATRICS
AND REHABILITATION OF SCIENTIFIC CENTER
OF CHILDREN'S HEALTH, RAMS
LEYLA NAMAZOVA**

Редакционная статья

А.А. Баранов (Москва, Россия), Д.Н. Балашов (Москва, Россия), А.В. Горелов (Москва, Россия), Р.С. Идрисова (Алматы, Казахстан), С.А. Крамарев (Киев, Украина), В.А. Матвеев (Минск, Беларусь), Л.С. Намазова (Москва, Россия), А.Е. Платонов (Москва, Россия), В.В. Романенко (Екатеринбург, Россия), А.Г. Румянцев (Москва, Россия), В.К. Таточенко (Москва, Россия), С.М. Харит (Санкт-Петербург, Россия), Л.И. Чернышова (Киев, Украина), О.В. Шамшева (Москва, Россия), И.Л. Шаханина (Москва, Россия), В. Усонис (Вильнюс, Литва)

Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине

(Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики)

В ДАННОМ ЗАЯВЛЕНИИ ГРУППА ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ-ЭКСПЕРТОВ МИРА В ОБЛАСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СТРАТЕГИЧЕСКОЕ ВИДЕНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В СТРАНАХ-ПАРТНЕРАХ, А ТАКЖЕ ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВАКЦИНЫ НА ТЕРРИТОРИИ СТРАН-ПАРТНЕРОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВЕТРЯНАЯ ОСПА, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ.

6

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по науке —
директор НИИ профилактической
педиатрии и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92
Статья поступила 14.03.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Ветряная оспа — чрезвычайно контагиозное инфекционное заболевание, обусловленное вирусом ветряной оспы *Varicella Zoster virus* (VZV). У восприимчивых людей при домашних контактах вторичная передача вируса достигает 95% [1]. Первичное инфицирование вирусом ветряной оспы вызывает системную инфекцию, клиническая манифестация которой известна как ветряная оспа. После перенесенного заболевания формируется длительный (как правило, пожизненный) иммунитет, который не является стерильным. У пациента, перенесшего ветряную оспу, формируется латентное персистирующее VZV в нейронах дорсальных ганглиев [2]. Клиническая реактивация латентно персистирующей инфекции манифестирует как опоясывающий лишай. Таким образом, вирус ветряной оспы является этиологическим агентом двух клинических форм заболевания — первичной инфекции (ветряной оспы) и рецидива (опоясывающего герпеса). При этом первичную инфекцию и ее реактивацию могут разделять годы и десятилетия. На сегодняшний день во всех странах-партнерах зарегистрирована живая вакцина для профилактики ветряной оспы, содержащая аттенуированный штамм *Oka*.

Вакцинация против ветряной оспы не входит в календари профилактических прививок стран-партнеров. Данное заявление призвано дать стратегическое

A.A. Baranov (Moscow, Russia), D.N. Balashov (Moscow, Russia), A.V. Gorelov (Moscow, Russia), R.S. Idrisova (Almaty, Kazakhstan), S.A. Kramariov (Kyiv, Ukraine), V.A. Matveyev (Minsk, Belarus), L.S. Namazova (Moscow, Russia), A.Ye. Platonov (Moscow, Russia), V.V. Romanenko (Yekaterinburg, Russia), A.G. Rumiantsev (Moscow, Russia), V.K. Tatochenko (Moscow, Russia), S.M. Kharit (Saint Petersburg, Russia), L.I. Chernyshova (Kyiv, Ukraine), O.V. Shamsheva (Moscow, Russia), I.L. Shakhanina (Moscow, Russia), V. Usonis (Vilnius, Lithuania)

Chicken-pox prevention by the specific preventive measures in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine

(Statement of East European Vaccine Advisory Group — EEVAG)

IN THIS ANNOUNCEMENT, A GROUP OF THE LEADING WORLD EXPERTS IN THE SPHERE OF THE VACCINATION ARE PROUD TO PRESENT A STRATEGIC VISION OF THE CHICKEN-POX IMMUNOPREVENTION TRENDS IN THE PARTNER COUNTRIES, AS WELL AS THE BASIC RECOMMENDATIONS FOR THE VACCINATION IN THE PARTNER COUNTRIES.

KEY WORDS: CHICKEN-POX, VACCINATION, CHILDREN.

видение направлений иммунопрофилактики ветряной оспы в странах-партнерах, а также представить основные рекомендации по использованию вакцины на территории стран-партнеров.

Вирус *Varicella zoster*

Вирус ветряной оспы (*Varicella zoster virus* — VZV) является представителем альфа-герпесвирусов. Вирион характеризуется следующими особенностями:

- сфероид или вирион полигональной формы 180–200 нм в диаметре с центрально расположенной ДНК;
- нуклеокапсид (приблизительно 100 нм в диаметре) построен из 162 гексогональных капсомеров [3];
- капсид окружен оболочкой, частично образованной элементами клеточной мембраны;
- 70 открытых рамок считывания кодируют не менее 68 продуктов вирусных генов;
- синтез вирусной ДНК начинается с экспрессии α -генов (IE-генов) — регуляторных генов, затем экспрессируются β -гены (E-гены), кодирующие регуляторные и структурные протеины, завершают экспрессию γ -гены (L-гены), кодирующие структурные протеины;
- около 30 полипептидов кодируется L-генами, по крайней мере 7 из них гликозилируются; выделяют гликопротеиды gB, gC, gE, gH, gI, gK и gL [4];
- gB — гликопротеид B — важный фактор инфекционности вируса VZV, обеспечивает проникновение в клетки хозяина и служит мишенью для нейтрализующих антител; существенную роль в патогенезе инфекции играют комплекс gE-gI, а также продукты экспрессии IE-генов [4].

Изначально вакцинный штамм VZV *Oka* был получен из эксудата, содержащегося в пузырьках заболевшего ветряной оспой (из семьи *Oka*) трехлетнего мальчика. Затем вирус был изолирован в клеточной культуре HELF. Атенуация была достигнута 11 циклами культивирования при $t = 34^\circ\text{C}$ в культуре HELF, а также 12 последовательными пассажами в культуре фибробластов морских свинок. Завершали процесс 2 пассажа в культуре диплоидных клеток человека WI-38 и 3 пассажа в культуре клеток MRC-5 [5].

К настоящему времени секвенированы геномы и дикого вируса, и штамма *Oka*. В ДНК-последовательностях выявлены различия, в частности в регионе ORF 62. Экспериментально было показано, что ген IE 62 вакцинного штамма обладает существенно более слабой трансактивационной способностью в отношении промоторов IE, E, L генов по сравнению с аналогичным геном дикого вируса. Вероятно, мутация в ORF 62 является молекулярной основой аттенуации [6].

Патогенез инфекции, обусловленной вирусом *Varicella zoster*, и иммунный ответ на возбудитель

Механизм передачи ветряной оспы — аэрозольный, который реализуется воздушно-капельным и контактным путями [7]. Возможна также трансплацентарная передача возбудителя от матери плоду. Постулируется, что аэрозольная передача осуществляется путем проникновения жидкости из пузырьков с кожи заболевшего ветряной оспой или опоясывающим лишаем в организм восприимчивого субъекта. Также нельзя полностью исключить вероятность инфицирования посредством секрета респираторного тракта пациента-источника, хотя респираторный секрет имеет существенно меньшее значение в распространении VZV-инфекции [8].

Входными воротами инфекции, как правило, являются конъюнктивы и слизистая оболочка верхних отделов респираторного тракта. Первоначально размножение вируса осуществляется в регионарных лимфатических узлах, после чего он попадает в кровь (первичная вирусемия) [9].

С током крови возбудитель проникает во внутренние органы, где происходит репликация вируса. После активной репликации вируса происходит вторичная вирусемия, которая является более продолжительной по времени и более интенсивной по амплитуде. Формирование вторичной вирусемии происходит к 10–14-му дню после инфицирования. Во время вторичной вирусемии присутствие вируса ветряной оспы можно выявить молекулярными методами в CD4+ и CD8+ — субпопуляциях лимфоцитов [32]. В течение следующих 5–6 дней происходит диссеминация вируса в кожу, где процесс манифестирует образованием характерной везикулярной сыпи. По чувствительным нервным волокнам вирус *Varicella zoster* проникает в соответствующие чувствительные нейроны. К настоящему времени многие молекулярные аспекты латенции и реактивации остаются невыясненными [11]. В ряде исследований показано, что персистенция VZV происходит не только в нейрональных элементах, но и в окружающих клетках [11]. Возможна субклиническая реактивация, выявляемая увеличением титров IgG-антител и транзитным появлением IgM — антител к VZV.

Иммунный ответ на вирус ветряной оспы включает механизмы как гуморального, так и клеточного ответа. Структурные и регуляторные протеины VZV распознаются Т лимфоцитами. В ряде исследований было продемонстрировано, что важную роль в формировании длительного (в течение десятилетий) специфического иммунитета играют CD4+ и CD8+-субпопуляции лимфоцитов [12]. Продолжительный иммунный ответ к вирусу поддерживается за счет субклинических реактиваций инфекции и периодической экспозиции циркулирующего возбудителя. При сформированном специфическом иммунном ответе на VZV, Т лимфоциты 1-го типа (Th1) продуцируют цитокины — интерлейкин 2 (ИЛ 2) и интерферон γ (ИФН γ), которые потенцируют клональную экспансию вирус-специфических Т лимфоцитов в случае контакта с возбудителем или его антигенами [13]. Клеточные механизмы иммунитета играют важнейшую роль в излечении от ветряной оспы, предотвращении повторного инфицирования клеток хозяина и профилактики реактивации (манифестации опоясывающего лишая). Последний тезис подтверждается клиническими наблюдениями: например, у пациентов с изолированной агаммаглобулинемией нет различий в течении ветряной оспы и риске реактивации по сравнению с исходно здоровыми пациентами.

При ветряной оспе регистрируются активность NK клеток и выраженная антителозависимая клеточная цитотоксичность [14]. Клеточный ответ при VZV-инфекции регистрируется уже через несколько дней после инфицирования и сохраняется в течение многих лет. Его снижение, как правило, связано с возрастными инволютивными изменениями у лиц старше 50 лет. Такое уменьшение активности клеточного иммунитета — необходимое (но не всегда достаточное) условие реактивации и развития опоясывающего лишая. Недостаточность клеточных факторов защиты также является главной причиной развития тяжелых форм ветряной оспы (фатальных или вызывающих клинически значимые осложнения) [15]. Активация клеточного иммунитета наблюдается даже у иммунокомпрометированных пациентов после эпизода опоясывающего лишая, возможно, этим обусловлена однократная реактивация VZV [16].

Гуморальные факторы защиты включают синтез и секрецию анти-VZV антител классов M (IgM), G (IgG) и A (IgA). Антитела классов M и A регистрируются приблизительно через 5 дней после появления характерной сыпи, а антитела класса G — через 14 дней [17]. Антитела тропны к эпитопам вирусных гликопротеидов и структурных элементов вирусного нуклеокапсида. Анти-VZV-антитела классов M и A исчезают в течение 1–2 мес, IgG персистируют длительно,

причем субпопуляции анти-VZV IgG₃ доминируют после перенесенной ветряной оспы, а IgG₁ — после опоясывающего лишая [18].

Современная клиническая характеристика ветряной оспы в странах-партнерах

Клиническая картина ветряной оспы у детей с исходно неизменным иммунитетом является типичной. Выделяют общеинфекционный и токсический синдромы различной степени выраженности, а также характерную экзантему. Вместе с тем клинический диагноз ветряной оспы требует дифференциации со следующими заболеваниями [2]:

- генерализованная инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ I/II);
- риккетсиозы;
- распространенное импетиго;
- везикулярные энтеровирусные экзантемы;
- вторичный сифилис;
- укусы насекомых;
- поражение кожи при соматических заболеваниях (контактные дерматиты, мультиформная эритема и т.д.).

Среднетяжелое и тяжелое, нередко осложненное течение заболевания характерно для пациентов старше 14 лет, а также для детей первого года жизни [19].

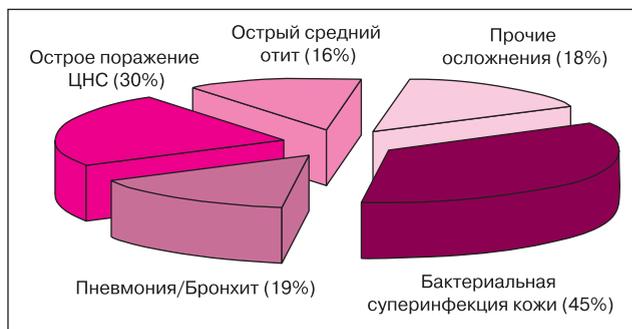
В структуре осложнений преобладают вторичные бактериальные инфекции кожи, пневмонии и поражения ЦНС. 89,1% всех случаев ветряной оспы, потребовавших госпитализации, регистрировались у исходно здоровых детей до внедрения универсальной вакцинации в США [19]. Более того, в 1998 г. во Франции у 92,5% пациентов, госпитализированных по поводу ветряной оспы, не было выявлено фактора — предиктора осложненного течения инфекции, обусловившего тяжелое течение (например, наличие в анамнезе нарушения иммунитета, инфицированность ВИЧ и т.д.) [20] (рис. 1). Следующие клинические ситуации являются особыми.

1. Ветряная оспа у пациентов с иммунодефицитным состоянием любого генеза, затрагивающим клеточное звено иммунитета. Это характерно для пациентов с острыми лейкозами, в посттрансплантационном периоде, получающих цитостатическую, системную глюкокортикостероидную или лучевую терапию, а также ВИЧ-инфицированных [22, 23].
2. Ветряная оспа у лиц с фоновыми хроническими заболеваниями — сахарным диабетом, бронхиальной астмой, экземой, хронической почечной недостаточностью, аутоиммунными болезнями, системными заболеваниями соединительной ткани [24].
3. Ветряная оспа у детей первого года жизни. В случае если высыпания у матери появились в сроки за 5 дней до родов — до 2 дней после родов, формируется синдром неонатальной ветряной оспы. Летальность в этом случае достигает 30% [25].
4. При инфицировании беременной на более ранних сроках гестации формируется синдром врожденной ветряной оспы, который характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, включая мертворождения и аномалии развития. Кроме того, регистрируют хореоретиниты, мышечную атрофию, микроэнцефалию, энцефалиты, кортикарную атрофию. Летальность достигает 61% [7]. В частности, при инфицировании VZV беременной на сроке 13–20 нед лишь 2% беременностей заканчиваются родами жизнеспособного новорожденного [26].

Эпидемиология ветряной оспы в странах-партнерах

Эксперты стран-партнеров отмечают чрезвычайную актуальность ветряной оспы в государствах, которые они представляют.

Рис. 1. Структура осложнений ветряной оспы — все возрастные группы [21]



Примечание:

у некоторых пациентов отмечалось более одного осложнения.

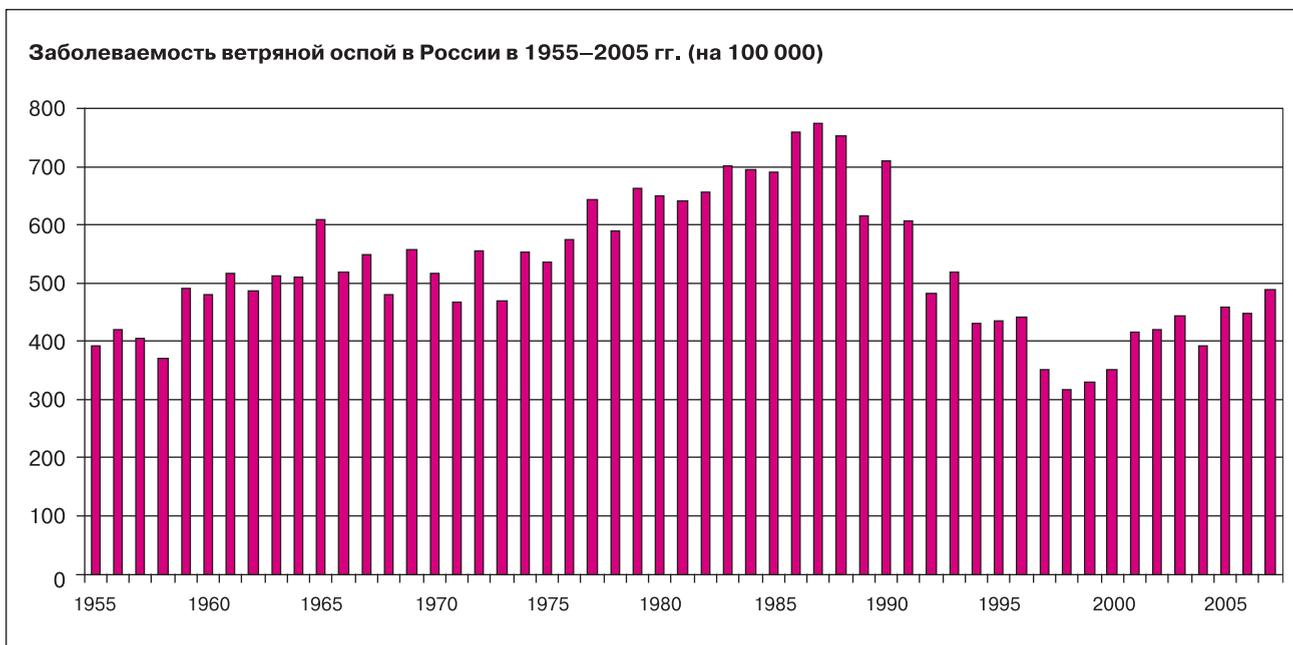
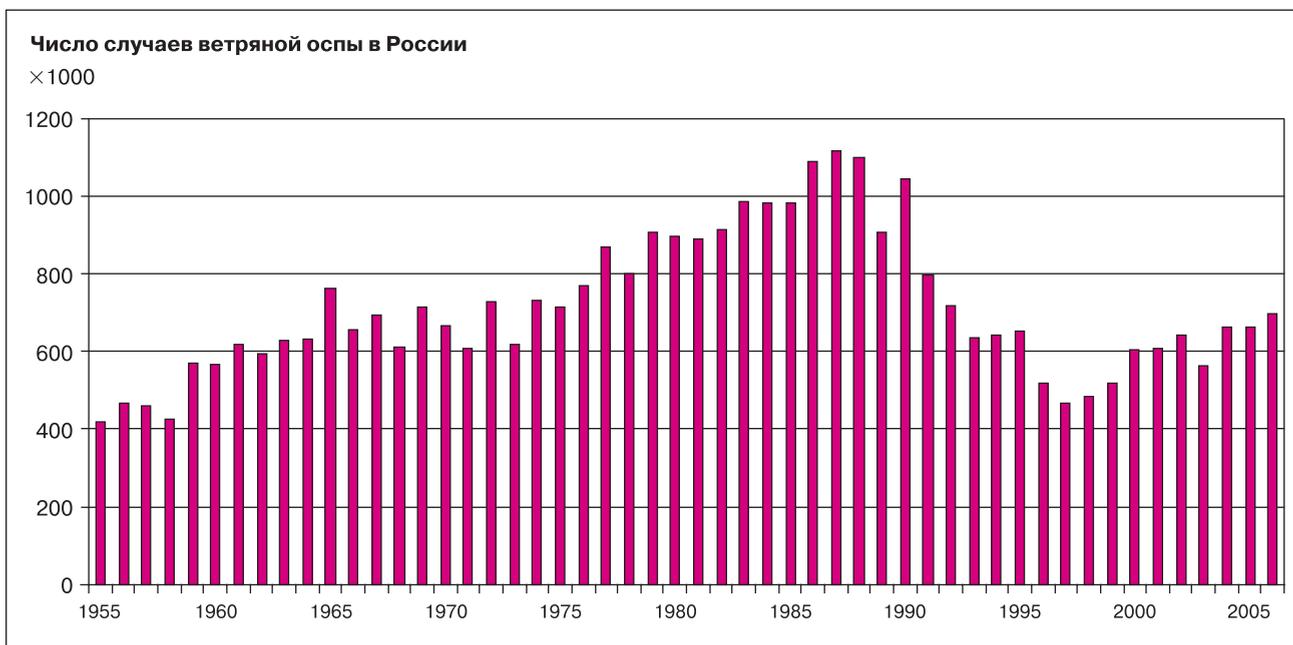
Эпидемический процесс в странах-партнерах имеет общие черты:

- для эпидемического процесса ветряной оспы характерны сезонность: пик заболеваемости регистрируется зимой и весной;
- периодический подъем заболеваемости ветряной оспой регистрируется каждые 2–4 года; в целом эпидемический процесс ветряной оспы характерен для неуправляемой инфекции — ни в одной из стран-партнеров вакцинация против VZV не является универсальной [27];
- пик заболеваемости приходится на возрастную группу 3–6 лет, т.е. ветряная оспа остается преимущественно детской инфекцией, что характерно для стран умеренного климата; вместе с тем для Российской Федерации характерен рост заболеваемости среди взрослых;
- эксперты отмечают, что эпидемический процесс характеризуется вспышечной заболеваемостью, при этом вспышки регистрируются не только в организованных детских дошкольных и школьных коллективах, но и среди призывников, а также в ЛПУ (нозокомиальные вспышки);
- существенная часть тяжелых и осложненных случаев ветряной оспы регистрируется у лиц старше 14 лет; как правило, эти случаи приводят к госпитализации;
- в связи с отсутствием регистрации случаев опоясывающего лишая в ряде стран-партнеров не представляется возможным сравнить относительные и абсолютные показатели по данной форме VZV-инфекции; несмотря на то, что распространенность опоясывающего лишая существенно ниже по сравнению с ветряной оспой, экономическая значимость данной формы инфекции весьма значительна.

Представители ряда стран-партнеров отмечают, что эпидемиологические данные по заболеваемости ветряной оспой в одних странах могут быть неполными (Россия), в то время как в других странах официальная регистрация полностью отражает реальную эпидемическую картину (Республика Беларусь). Вместе с тем данные по смертности от ветряной оспы могут быть неполными, поскольку в качестве причины смерти регистрируются осложнения ветряной оспы, например пневмония (рис. 2, 3).

В целом, в России ежегодно регистрируется 500 000–700 000 случаев ветряной оспы ежегодно, более 50% всех случаев — среди детей 3–6 лет. За последние 5 лет заболеваемость среди лиц старше 14 лет возросла с 28 до 58 на 100 000 населения.

В Республике Беларусь в 2006 г. зарегистрировано 60 000 случаев ветряной оспы.

Рис. 2. Заболеваемость ветряной оспой в России в 1955–2005 гг. (график воспроизводится с разрешения В.К. Таточенко)**Рис. 3.** Абсолютное число случаев заболевания ветряной оспой в России в 1955–2005 гг. (график воспроизводится с разрешения В.К. Таточенко)

В Республике Казахстан с 2004 г. наблюдается подъем заболеваемости ветряной оспой. При этом частота осложненного течения инфекции у детей весьма высока: 1 случай энцефалита регистрируется среди 10 000 пациентов с манифестной ветряной оспой (рис. 4).

В Украине в 2005–2006 гг. регистрировалось более 130 000 случаев ветряной оспы ежегодно.

При этом среди госпитализированных осложненное течение ветряной оспы достигало 20%, а летальность ветряной оспы — 0,5–1,3% (см. табл.).

В целом эксперты отмечают:

- VZV-инфекция является чрезвычайно острой проблемой;

- для верификации распространенности VZV среди подростков и взрослых необходимо проведение ограниченных сероэпидемиологических исследований;
- в ряде стран система регистрации заболеваемости различными формами VZV-инфекции нуждается в улучшении;
- имеющиеся эпидемические данные указывают на целесообразность выбора селективной стратегии вакцинопрофилактики в группах повышенного риска развития осложнений ветряной оспы и профессионального риска инфицирования, но не противоречат стратегии универсальной массовой вакцинации против VZV.

Рис. 4. Заболеваемость и абсолютное число случаев ветряной оспы (в/о) в Республике Казахстан в 2000–2006 гг. (график воспроизводится с разрешения Р.С. Идрисовой)

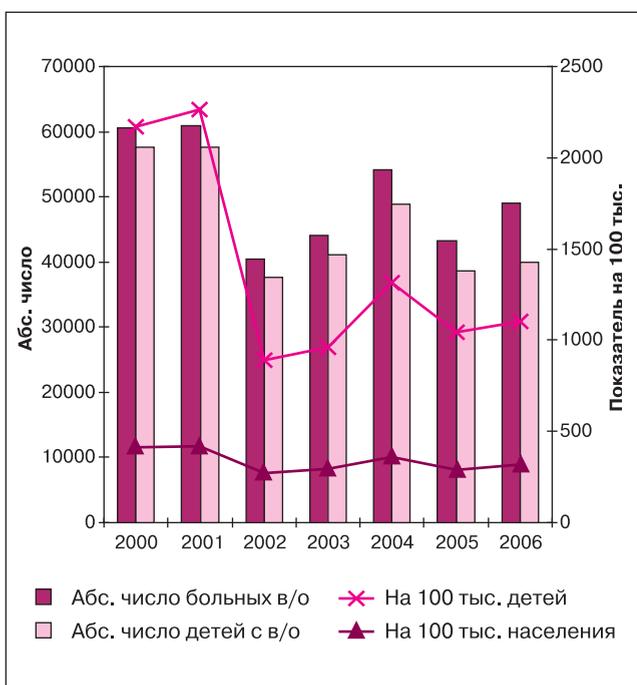


Таблица. Заболеваемость и абсолютное число случаев ветряной оспы в Украине в 2005–2006 гг. (таблица воспроизводится с разрешения Л.И. Чернышовой)

Год	Абсолютное число	На 100 000 населения
2005	132 709	279,73
2006	135 701	288,11

Фармакоэкономические аспекты ветряной оспы в странах-партнерах

Наиболее разработана методология расчета ущерба от ветряной оспы в Российской Федерации. Экономический анализ, применяемый в России, имеет свои особенности, отличающие его от практики зарубежных стран:

- экономический анализ в России проводится не посредством оценки отдельных спорадических исследований, так как это целое научное направление, имеющее свою методологию (задачи и методы их решения);
- экономический анализ предусматривает использование широкого комплекса показателей — экономических, эпидемиологических, клинических, социальных, демографических;
- достаточно простой алгоритм получения показателей.

Принципиальные методические положения расчета экономического ущерба от инфекционных болезней в России:

- измеритель значимости — экономический ущерб, наносимый болезнью;
- для определения экономического ущерба необходимо было разработать подход, отличающийся простотой алгоритма, быстротой воспроизведения и имеющий всю необходимую, желательную официальную, информацию для выполнения расчетов в условиях практики;
- такой методический подход был создан в ЦНИИЭ (1970 г.) — это расчет всех показателей на один средний случай заболевания для совокупности заболевших и по контингентам; для получения величин на 1 средний

взвешенный случай значения ущербов по контингентам взвешиваются согласно удельному весу контингентов в совокупности;

- в основе расчета затрат — кратность мероприятий на 1 случай;
- все расчеты должны вестись в среднем на 1 случай и по контингентам.

Перечень основных мероприятий, учитываемых при расчете экономического ущерба от ветряной оспы.

Лечебные мероприятия:

- госпитализация;
- санитарная транспортировка;
- амбулаторно-поликлиническая помощь (включая диспансерное наблюдение).

Противоэпидемические мероприятия в очаге:

- эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое обследование;
- дезинфекция;
- лабораторное обследование;
- медицинское наблюдение;
- специфическая профилактика по эпидемическим показаниям;
- пособие по нетрудоспособности и ущерб производству.

Структура экономического ущерба на 1 случай ветряной оспы представлен на следующей диаграмме (рис. 5).

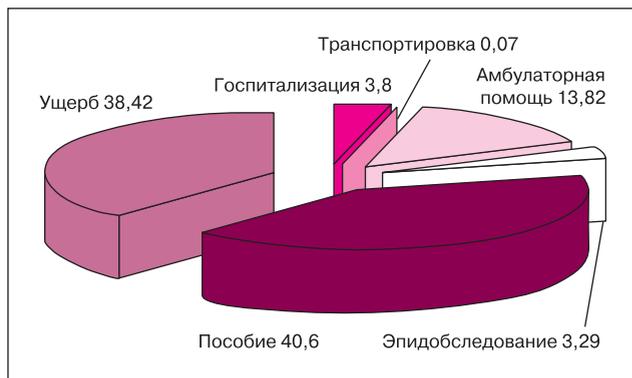
Около 80% ущерба составляют пособие по нетрудоспособности и ущерб производству в связи с уходом родителей за больным ребенком. В целом экономический ущерб от одного случая ветряной оспы в Российской Федерации в 2006 г. составил 4400 рублей или 185 долларов США по текущему курсу. В то же время экономический ущерб от одного случая ветряной оспы в Республике Беларусь составляет 45 долларов США. Экономический ущерб от ветряной оспы в странах-партнерах сопоставим с таковым в европейских странах. Например, в Великобритании в 1996 г. ущерб от 1 случая ветряной оспы составил 70–170 долларов США у детей и взрослых соответственно [28].

Учитывая уровень заболеваемости ветряной оспой, экономический ущерб от инфекции в Российской Федерации в 2006 г. превысил 3 млрд рублей (рис. 6).

Среди проанализированных инфекционных заболеваний только острые кишечные инфекции неустановленной этиологии наносят экономический ущерб экономике РФ больший, чем ветряная оспа.

Таким образом, в странах-партнерах, в частности в России, создана оригинальная методология расчета экономического ущерба от ветряной оспы. Полученные данные говорят об экономической целесообразности универсальной вакцинации.

Рис. 5. Структура экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации в 2006 г. (в %) (график воспроизводится с разрешения И.Л. Шаханиной)



Варилрикс™

ВАКЦИНА ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ



Дети больше не должны страдать от ветряной оспы

ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины Варилрикс®

(вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная) (в сокращении)

Регистрационный номер:
ЛСР-001354/08 от 29.02.2008 г.

Назначение

- Профилактика ветряной оспы с 12 месяцев, в первую очередь у лиц, отнесенных к группам высокого риска, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее.
- Экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой.

Противопоказания к применению

- Симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Варилрикс®.
- Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неомизину.
- Первичный или приобретенный иммунодефицит, определяемый по количеству лимфоцитов - менее 1200 лимфоцитов/мм³, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита.
- Беременность или планируемая беременность в течение трех месяцев. Период кормления грудью.
- Временные противопоказания: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

Предостережения

- Вакцину Варилрикс® не следует вводить интрадермально и ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно.

Способ применения

Вакцина Варилрикс® предназначена для подкожного введения.
Содержимое шприца с растворителем перенести

во флакон с лиофилизатом, хорошо встряхнуть образовавшуюся суспензию до полного растворения лиофилизата (приблизительно 3 минуты), затем снова набрать в шприц. Вакцину следует вводить сразу после ее разведения растворителем.

Дозировка и схемы вакцинации

Дети от 12 месяцев до 13 лет: 1 доза вакцины (0,5 мл) однократно.

Лица старше 13 лет: по 1 дозе (0,5 мл) двукратно с интервалом между введениями 6-10 недель. Экстренная профилактика проводится однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов).

Побочные реакции

Возможны боль и покраснение в месте инъекции (до 10%), иногда сыпь, сходная с высыпаниями при ветряной оспе (менее 1%).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинированную вакцину против кори-краснухи-паротита и вакцину против ветряной оспы можно вводить одновременно при введении их в разные места.

Форма выпуска

Флакон, содержащий 1 дозу лиофилизата, и шприц с растворителем (0,5 мл) с 2 иглами.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Срок годности

Лиофилизата вакцины - 2 года, растворителя - 5 лет.

Производитель

Компания «ГлаксосмитКляйн Байолоджикалз С.А.», Бельгия.

▶ Для плановой вакцинации и борьбы со вспышками¹

▶ Активная защита от ветряной оспы и ее осложнений¹

▶ Однократно: с 1 года до 13 лет, подкожно;
двукратно: с 13 лет и взрослые, подкожно, интервал между введениями – 6-10 недель¹

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников. За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксосмитКляйн» по тел.: (495) 777-89-00

1. Инструкция по применению вакцины «Варилрикс»

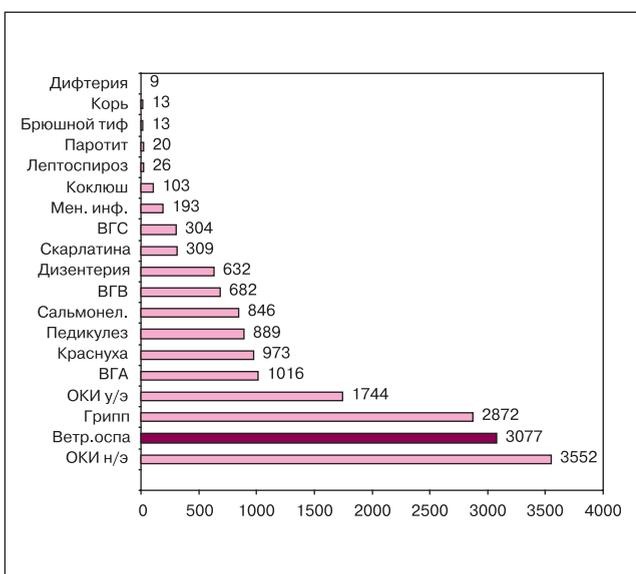


ГлаксосмитКляйн

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

www.glaxosmithkline.ru

Рис. 6. Экономические потери от некоторых инфекционных болезней в Российской Федерации в 2006 г. (график воспроизводится с разрешения И.Л. Шаханиной)



Профилактика ветряной оспы в группах повышенного риска осложненного течения заболевания

- ВИЧ-положительные дети 1–8 лет. ВИЧ-положительные дети с уровнем CD 4+ лимфоцитов > 15% от возрастной нормы могут быть привиты против ветряной оспы. Ранее рекомендовалась вакцинация против ветряной оспы при уровне CD 4+ лимфоцитов > 25% от возрастной нормы. Ограниченные клинические данные показали, что иммунизация против VZV эффективна и безопасна при уровне CD 4+ лимфоцитов 15–24% от возрастной нормы [29]. Рекомендуется двукратная вакцинация с интервалом 3 мес под клиническим и лабораторным контролем.
- ВИЧ-положительные пациенты старше 8 лет прививаются против ветряной оспы при уровне CD 4+ лимфоцитов ≥ 200 клеток/мкл. двукратно с интервалом 3 мес. При этом иммуногенность и эффективность вакцинации у ВИЧ-положительных пациентов старше 8 лет может быть ниже, чем у ВИЧ-положительных детей 1–8 лет [30]. При вакцинации ВИЧ-положительных пациентов следует помнить о возможности выделения вакцинного штамма (*Ока*) у реципиентов вакцины, поэтому целесообразно ограничить контакты привитых и непривитых ВИЧ-положительных пациентов.
- Пациенты с онкогематологической патологией. Эксперты отмечают рост интенсивности курсов проводимой химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, и более частый выбор этих методов, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве основной терапевтической линии при некоторых нозологиях. Факторами риска развития VZV-инфекции являются:
 - врожденные дефекты клеточного иммунитета;
 - полихимиотерапия и радиотерапия;
 - иммуноаблативная терапия;
 - ТГСК (как комплекс компрометирующих факторов).
 Принципы вакцинации онкогематологических пациентов против ветряной оспы [31]:
 - начало вакцинации после подтверждения иммунокомпетентного статуса пациента;

- начало вакцинации не ранее 3–6 мес после окончания иммуносупрессивной терапии;
 - вакцинация реципиентов гемопоэтических стволовых клеток не ранее 24 мес после ТГСК;
 - вакцинация ближайшего серонегативного окружения пациента не позже 4 недель до начала химио/иммуносупрессивной терапии или > 6 недель до ТГСК.
- Вакцинация пациентов, получающих системную терапию глюкокортикостероидами. Вакцинация против ветряной оспы возможна, если дозировка глюкокортикостероидов, которую получают пациенты, составляет менее 2 мг/кг массы тела или менее 20 мг в сут в перерасчете на преднизолон. Имеются клинические данные о том, что пациенты, получавшие дозы преднизолона, превышавшие 2 мг/кг массы тела или 20 мг в сут, успешно прививались против VZV [30]. В данном случае терапия стероидами прерывалась на 4 недели (1–2 недели до вакцинации, 2 недели после прививок).
 - Плановая вакцинация против ветряной оспы рекомендуется детям в закрытых детских коллективах.

Профилактика ветряной оспы у контактных пациентов группы повышенного риска осложненного течения заболевания

- Иммунокомпрометированные пациенты имеют высокий риск тяжелых осложнений ветряной оспы. Клиническое состояние пациентов не всегда позволяет осуществить вакцинацию. В данной ситуации целесообразно вакцинировать в плановом порядке лиц из ближайшего окружения пациента, восприимчивых к VZV, а также медицинский персонал, восприимчивый к инфекции.
- Вакцинация живыми вакцинами противопоказана беременным. Вместе с тем VZV может обусловить синдром врожденной ветряной оспы или неонатальную ветряную оспу. С целью профилактики данных состояний возможно применение двух подходов:
 - плановая вакцинация женщин детородного возраста, восприимчивых к VZV, вне беременности с рекомендацией использовать контрацептивные средства в течение 1–3 мес после прививки;
 - вакцинация лиц из семейного окружения беременной, восприимчивых к VZV, а также медицинский персонал, восприимчивый к инфекции и контактирующий с беременной и роженицей (на основании данных их анамнеза).
 Следует подчеркнуть, что вакцинация против ветряной оспы вакциной на основе штамма *Ока* беременной или наступление беременности в течение 1–3 мес после введения вакцины не являются показанием к прерыванию беременности. Пациентка должна находиться под наблюдением акушера-гинеколога.
 Результаты клинических исследований доказывают, что вакцинный штамм VZV *Ока* не выделяется с грудным молоком [32]. Поэтому грудное вскармливание не является противопоказанием к вакцинации против ветряной оспы в экстренной ситуации. В ряде индустриальных стран существует практика вакцинации против ветряной оспы после родов: восприимчивые к ветряной оспе родильницы получают первую дозу вакцины в роддоме перед выпиской, вторая доза вводится во время амбулаторного визита спустя 4–6 недель. Вакцинация должна сопровождаться рекомендацией о необходимости контрацепции. Тем не менее эксперты отмечают, что в инструкции по медицинскому применению вакцины для профилактики ветряной оспы на основе штамма *Ока* грудное вскармливание является противопоказанием для иммунизации.

Плановая вакцинопрофилактика ветряной оспы в профессиональных группах риска инфицирования и распространения VZV

Эксперты стран-партнеров рекомендуют плановую вакцинацию против ветряной оспы в следующих профессиональных группах:

- восприимчивый медицинский персонал, прежде всего контактирующий с пациентами из группы повышенного риска развития осложнений ветряной оспы — акушеры-гинекологи, онкологи, гематоонкологи и гематологи, инфекционисты [33];
- восприимчивые сотрудники образовательных учреждений — детских дошкольных учреждений, школ, центров развития и дневного пребывания, а также некоторые категории социальных работников и студенты средних специальных и высших учебных заведений, проживающие в общежитиях;
- восприимчивые призывники срочной службы, не имеющие в анамнезе указания на перенесенную ветряную оспу;
- эксперты допускают, что эпидемическая значимость некоторых других профессиональных групп — работников общественного транспорта, работников общественного питания и т.п., контактирующих с большим количеством населения, — может повыситься после дополнительного анализа.

Постэкспозиционная профилактика ветряной оспы

В настоящее время накоплены неопровержимые данные об эффективности постэкспозиционной профилактики ветряной оспы с помощью вакцины на основе штамма *Oka* [34]. При введении вакцины здоровым восприимчивым контактным по VZV лицам (детям, подросткам и взрослым) в течение 1–5 сут после контакта с возбудителем эффективность прививки в предотвращении ветряной оспы средней тяжести или тяжелой составила 94–100%. Существуют наблюдения, что двудозовая вакцинация при контроле вспышек среди детей в дошкольных учреждениях обеспечивает оптимальную защиту — вторая доза вводится спустя 3 мес после первой прививки [35]. Лица, которым противопоказана вакцинация против ветряной оспы, контактировавшие с источником инфекции, должны получить адекватную дозу специфического иммуноглобулина против вируса ветряной оспы (VZIG) в случае, если данный препарат зарегистрирован на территории страны-партнера. Эксперты отмечают, что пациент, получивший специфический VZIG, вновь становится восприимчивым к вирусу через 3–6 мес.

Подходы к универсальной вакцинации против ветряной оспы

В 1995–2005 гг. ряд стран (Канада, США, Уругвай, Германия, Катар, Корея, Тайвань, Австралия) и остров Сицилия ввели универсальную вакцинацию против ветряной оспы [30, 36–42].

Эффективность и безопасность универсальной массовой вакцинации (УМВ) всех восприимчивых детей с 9–12 мес жизни в ряде стран была доказана на практике [7].

Против универсальной массовой вакцинации от ветряной оспы выдвигается ряд возражений, основанных на ложных утверждениях. Наиболее часто встречающиеся из них вместе с ответами экспертов приведены ниже.

1. Ветряная оспа — неопасная инфекция.
 - **Нет!** Ветряная оспа — чрезвычайно опасное инфекционное заболевание, в том числе у исходно здоровых лиц; осложненное течение инфекции регистрируется у исходно здоровых пациентов, включая вторичные бактериальные поражения кожи, пневмонии и поражения ЦНС.

2. Введение прививок детям в 12 месяцев сдвинет заболеваемость на старшие возрастные группы.
 - **Нет**, т.к. мониторинг заболеваемости ветряной оспой в США после внедрения УМВ показал, что сдвига заболеваемости на старшие возраста не выявлено;
 - заболеваемость ветряной оспой снизилась во всех возрастных группах [43, 44];
 - потенциальный сдвиг минимизирован селективными программами иммунизации и одновременным введением с вакциной против кори, краснухи и эпидемического паротита и повышением комплаентности при использовании тетравалентной вакцины [39].
3. С введением прививок возрастет риск развития опоясывающего лишая.
 - **Нет**, т.к. отсутствует рост заболеваемости опоясывающим лишаем во всех возрастных группах за период наблюдения в странах, где была введена универсальная массовая вакцинация против ветряной оспы;
 - заболеваемость опоясывающим лишаем постоянна за период анализа в 1992–2002 гг. [45–47].

Заключение

Эксперты стран-партнеров отмечают, что ветряная оспа представляет собой острую проблему, в том числе и в экономическом аспекте. Появление в арсенале систем здравоохранения России, Казахстана, Украины и Республики Беларусь живой аттенуированной вакцины для профилактики VZV-инфекции на основе штамма *Oka* открывает новые возможности профилактики ветряной оспы.

Имеются обширные данные, свидетельствующие об иммуногенности, профилактической эффективности, низкой реактогенности вакцины на основе штамма *Oka* у здоровых восприимчивых детей, подростков и взрослых. Кроме того, при соблюдении определенных правил вакцина показана для применения в группах иммунокомпрометированных пациентов.

Накопленный опыт использования профилактических вакцин против ветряной оспы в мире позволяет применить 3 стратегии профилактики, кроме того, возможно сочетание стратегий:

1. Селективная вакцинация пациентов из групп повышенного риска осложненного течения ветряной оспы, представителей профессиональных групп, семейного окружения иммунокомпрометированных пациентов и беременных. Данная стратегия не повлияет на общую заболеваемость ветряной оспой, не затронет формирование коллективного иммунитета, не снизит экономическое бремя инфекции, но защитит наиболее уязвимые группы пациентов.
2. Постэкспозиционная профилактика — вакцинация контактных лиц в очаге позволит осуществить контроль над вспышечной заболеваемостью, прежде всего в организованных детских коллективах. Представляется целесообразным создавать резервные запасы вакцины для контроля вспышек в преддверие сезонного подъема в территориях/ регионах, максимально приблизив вакцину к потенциальным реципиентам. Данная стратегия также не повлияет на развитие эпидемического процесса и экономическое бремя инфекции, но позволит осуществить оперативный контроль вспышечной заболеваемости.
3. Универсальная вакцинация всех восприимчивых детей с 12 месяцев жизни, используя двудозовую схему вакцинации. В стратегической перспективе именно универсальная вакцинация сможет дать экономические выгоды не только конкретному пациенту из группы риска, но и популяции в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ono E. et al. World Congress for Pediatric Infectious diseases, Santiago, Chile, 19–29. November 2002. Abstract.
2. Gelb L.D. Varicella zoster virus. In: Fields BN, Knipe DM, Chanok RM et al. (eds.) *Virology*. 2nd Edition. — New York: Raven Press, 1990. — P. 2011–2054.
3. Davison A.J., Scott J.E. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus // *J. Gen. Vir.* — 1986. — № 67. — P. 1759–1816.
4. Grose C. Glycoproteins encoded by varicella-zoster virus: biosynthesis, phosphorylation and intracellular trafficking // *Ann. Rev. Microbiol.* — 1990. — № 44. — P. 59–80.
5. Takahashi M., Okuno Y., Otsuka T. et al. Development of a live attenuated varicella vaccine // *Biken J.* — 1975. — № 18. — P. 25–33.
6. Gomi Y., Imagawa T., Takahashi M., Yamanishi K. Oka varicella strain is distinguishable from its parental virus in DNA sequence of open reading frame 62 and its transactivation activity // *J. Med. Virol.* — 2000. — № 61. — P. 497–503.
7. Gershon A.A. Varicella-zoster virus: prospects for control // *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* — 1995. — № 10. — P. 93–124.
8. Brunell P.A. Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthema // *Am. J. Dis. Child.* — 1989. — № 143. — P. 1451–1452.
9. Grose C.H. Variation on a theme by Fenner // *Pediatrics.* — 1981. — № 68. — P. 735–737.
10. Konopchak C., Graham G., Palmer J. et al. Investigation of varicella zoster virus infection by polymerase chain reaction in the immunocompetent host with acute varicella // *J. Infect. Dis.* — 1991. — № 163. — P. 1016–1022.
11. Croen K.D., Ostrove J.M., Dragovic L.J. et al. Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1988. — V. 85, № 24. — P. 9773–9777.
12. Stevens D.A., Ferrington R.A., Jorgan G.W., Merigan T.C. Cellular events in zoster vesicles: relation to clinical course and immune parameters // *J. Infect. Dis.* — 1975. — № 131. — P. 509–515.
13. Arvin A.M., Gershon A. Live attenuated varicella vaccine // *Ann. Rev. Microbiology.* — 1996. — № 50. — P. 59–100.
14. Kamiya H., Starr S., Arbeter A., Plotkin S. Antibody dependent cell mediated cytotoxicity against varicella-zoster virus infected targets // *Infect. Immun.* — 1982. — № 38. — P. 554–557.
15. Arvin A.M. Varicella-zoster virus. In *Fields BN (ed) Virology.* — New York Raven Press, 1995. — P. 2547–2586.
16. Hayward A., Levin M., Wolf W. et al. Varicella-zoster virus specific immunity after herpes zoster // *J. Infect. Dis.* — 1991. — № 163. — P. 873–875.
17. Baba K., Yabuuchi H., Takahashi M. et al. Seroepidemiological behavior of varicella zoster virus infection in a semiclosed community after introduction of VZV vaccine // *J. Pediatr.* — 1984. — № 105. — P. 712–716.
18. Sundqvist V-A, Linde A., Wahren B. Virus-specific immunoglobulin G subclasses in herpes simplex and varicella-zoster virus infections // *J. Clin. Microbiol.* — 1984. — № 20. — P. 94–98.
19. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalization for Varicella in the United States, 1988 to 1999 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002. — № 21. — P. 931–935.
20. Boelle P.Y., Hanslik T. Varicella in non-immune persons: hospitalization and mortality rates // *Epidemiol. Infect.* — 2002. — № 129. — P. 599–602.
21. Banz K., Wagenpfeil S., Neiss A. et al. The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact // *Eur. J. Health Econom.* — 2004. — № 5. — P. 546–553.
22. Gershon A.A., Silverstein S. Varicella-zoster virus. In: Richman D., Whitley R., Hayden F. (eds.). *Clinical virology.* — Washington DC, ASM Press, 2002. — P. 413–432.
23. Jura E., Chadwick E., Josephs S.H. et al. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1989. — № 8. — P. 586–590.
24. Rusthoven J.J. The risk of varicella-zoster infections in different patient populations: a critical review // *Transfus. Med. Rev.* — 1994. — № 8. — P. 96–116.
25. Nathwani D., Maclean A., Conway S., Carrington D. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on chickenpox on behalf of the British Society for the study of infection // *J. Infect.* — 1998. — № 36 (Suppl. 1). — P. 59–71.
26. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases // *Lancet.* — 1994. — № 343. — P. 1548–1551.
27. Olsen L.F., Truty G.L., Schaffer W.M. Oscillations and chaos in epidemics: a nonlinear dynamic study of six childhood diseases in Copenhagen, Denmark // *Theor. Popul. Biol.* — 1988. — № 33. — P. 344–370.
28. Brisson M., Edmunds W.J. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — № 88. — P. 862–869.
29. Levin M.J., Gershon A.A., Weinberg A. et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group, 265 team. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4 (+) T-cells // *J. Infect. Dis.* — 2006. — № 194. — P. 247–255.
30. Prevention of varicella. Recommendations of the advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 56 (RR-4). — 2007. — P. 24–26.
31. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cells transplant recipients. *MMWR* 49 (RR-10). — 2000. — P. 1–128.
32. Bohle K. et al. Postpartum varicella vaccination. Is the vaccine virus excreted in breast milk? // *Obstet Gynecol.* — 2003. — V. 102, № 5. — P. 970–977.
33. Editorial. Varicella vaccination for health care workers is beneficial to patients and staff // *BMJ.* — 2005. — № 330. — P. 80.
34. Hall S., Galil K., Seward J. and Warson B. The use of school-based vaccination to control varicella outbreaks in two schools // *Pediatrics.* — 2000. — № 105. — P. 17–20.
35. Ferson M.J. Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis // *Commun. Dis. Intell.* — 2001. — № 25. — P. 13–15.
36. CDC, department of health Taiwan. Available from: <http://203.65.72.83/En/di/ShowPublication.ASP?RecNo=480#Varicella> [Accessed March 2008].
37. Cirimina S., Pinella V., Lacono F. Coverage survey of the Sicilian population following the introduction of universal mass vaccination. 22nd annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). — Tampere, Finland, 26–28 May, 2004.
38. Macartney K.K., Beutels P., McIntyre P. and Burgess M.A. Varicella vaccination in Australia // *J. Paediatr. Child Health.* — 2005. — № 41. — P. 544–552.
39. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella // *Can. Commun. Dis. Rep.* — 2004. — № 30. — P. 1–26.
40. Quian D.J., Romero C., Dall Orso P. et al. Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de varicela en Montevideo, Uruguay // *Arch. Perdatr. Urug.* — 2003. — № 74. — P. 259–267.
41. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut /Stand: Juli 2004 // *Epidemiologisches Bulletin.* — 2004. — № 30. — P. 235–250.
42. WHO. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleResult.cfm [Accessed March 2008].
43. Hambleton S., Gershon A.A. The impact of varicella vaccination in the United States // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* — 2005. — № 16. — P. 38–43.
44. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000 // *JAMA.* — 2002. — № 287. — P. 606–611.
45. Seward J.F., Jumaan A.O., Galil K. Varicella vaccine and shingles // *JAMA.* — 2002. — № 287. — P. 2211–2212.
46. Brisson M., Gay N.J., Edmunds W.J. et al. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox // *Vaccine.* — 2002. — № 20. — P. 2500–2507.
47. Jumaan A.O., Yu O., Jackson L.A. et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002 // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191, № 2. — P. 199–201.

Ведущий рубрики Таточенко Владимир Кириллович:

Дорогие друзья! 02–03.04.2008 г. в Вильнюсе состоялся II Международный курс «Вакцины — как инструмент для достижения лучшего качества жизни», по итогам которого ведущие ученые-иммунологи Европы приняли решение об обязательном включении вопросов вакцинопрофилактики в научную программу конгрессов Европедиатрикс-2008 в Стамбуле и Европедиатрикс-2009 в Москве. Мы хотим познакомить вас с содержанием докладов, сделанных выдающимися специалистами в области вакцинопрофилактики.

Второй интернациональный Вильнюсский курс «Вакцины — как инструмент для достижения лучшего качества жизни»

1. Ценность вакцин: от здоровья до благополучия. Ф. Андре, Бельгия

В первой части доклада говорилось об истории вакцинопрофилактики, о болезнях, которые с помощью вакцин ликвидированы во всем мире (натуральная оспа — 1979 г.) или могут быть ликвидированы. 27 инфекционных заболеваний в настоящее время предотвратимы с помощью вакцин. Приводилось множество примеров успешной борьбы с помощью вакцин с такими болезнями, как корь, полиомиелит, дифтерия, гепатит В и другие. Рассказывалось и о неожиданных эффектах вакцинопрофилактики, например **доказано, что привитые дети имеют выше коэффициент IQ, чем непривитые.**

Подчеркивалась экономическая выгода вакцинальных программ (уменьшение смертности, уменьшение числа госпитализаций, затрат на лекарства, сокращение пропусков по болезни). В то же время отмечалась одна из целей вакцинопрофилактики — создание именно коллективного иммунитета, для достижения которого необходимо вакцинировать не менее 80–85% от краснухи, дифтерии, полиомиелита и 92–95% от кори, коклюша, паротита восприимчивого населения.

Докладчик говорил и о современных трудностях и проблемах в мире вакцинопрофилактики. О том, что снижение заболеваемости, которое наступает вследствие использования вакцин, часто ведет к снижению внимания к данной болезни, к ложному ощущению отсутствия необходимости защищаться от нее и, в свою очередь, к уменьшению охвата вакцинацией, что неизбежно возвращает те или иные инфекционные болезни в общество. Также определенную трудность представляет борьба с оппозицией в сфере вакцинопрофилактики, так называемая активация антивакцинального лобби.

Далее говорилось о зависимости эффективности вакцинальных программ от их стоимости, которая состоит, в свою очередь, из прямых и непрямых медицинских затрат на данную программу.

В конце доклада кратко излагались цели, задачи, а также перспективы работы Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (GAVI), работающего под эгидой

ВОЗ. Подчеркивалось, что основная линия работы этого комитета — это рентабельность программ иммунизации, которая со временем должна увеличиваться (с 12% в 2005 г. до 18% к 2020 г.).

2. Улучшение программ иммунизации в Евросоюзе. П.Л. Лопалко, Швеция

В докладе говорилось о роли вакцинопрофилактики в Европейском союзе, о путях совершенствования программ иммунизации в разных странах. Назывались преимущества вакцинальных программ (эффективность и безопасность), а также недостатки (разница программ вакцинации в разных странах, уязвимость к негативным слухам и новостям) и перспективы развития.

Описывался охват теми или иными вакцинами (как рекомендованными, так и обязательными) в различных странах Европы, например:

- обязательное количество доз дифтерийного анатоксина, которое нужно получить в возрасте до 18 лет, варьирует от 4 до 7 в той или иной европейской стране;
- БЦЖ-вакцинация для большинства стран — селективная, а не массовая, как например, в России.

Далее говорилось о недостатках программ иммунизации: не собрано достаточно данных о бремени гриппозной инфекции в странах Европы и об эффективности и безопасности противогриппозных вакцин именно у младенцев; об этической стороне вакцинации детей от гриппа, которая предполагает также защиту пожилых людей.

Похожая ситуация и с другими вакцинами и программами: недостаточно статистических данных о заболеваемости ротавирусной и папилломавирусной инфекцией. Прививка же против папилломавирусной инфекции еще требует дальнейшего изучения в старших возрастных группах, а также у мужчин.

В конце доклада говорилось, что, несмотря на то что вакцинальные программы занимают лишь небольшую часть в глобальной защите здоровья, даже в развитых

странах расходы на создание новых вакцин и внедрение их в национальные программы сопоставимы с теми финансовыми преимуществами, которые общество приобретает после реализации новых профилактических программ.

3. Вакцинальные программы, пути усовершенствования, развития и увеличения охвата вакцинацией. **П. Олин, Швеция**

В докладе говорилось о различных программах иммунизации, об изменениях, происходящих в них, о недостатках и о перспективах развития. Например, обсуждалась возможность элиминации кори, говорилось о различии прививочного календаря в разных странах. Несмотря на снижение заболеваемости корью в 2007 г. даже по сравнению с 2006 г., еще регистрируются отдельные вспышки в таких странах, как Германия, Украина, Румыния, Италия и др. Вспышки в этих странах чаще всего обусловлены завозом из развивающихся стран. В связи с этим подчеркивалась необходимость совершенствования схем вакцинации против этой инфекции. Доказано, что после первой дозы защита от кори достигается лишь у 50–73% привитых, поэтому необходимо прививать от кори двукратно, охватывая не менее 95% детского населения. Необходима также дополнительная национальная программа для взрослого населения (15–29 лет). В конце доклада выделялись отдельные пункты программ иммунизации:

- необходимость усовершенствования сбора данных о распространенности инфекционных заболеваний и эффективности тех или иных схем иммунизации, а также анализа существующих проблем;
- усиление планирования программ иммунизации на национальном и субнациональном уровне;
- приоритет охвата вакцинацией уязвимых групп: с низким уровнем дохода, проживающих в труднодоступных местах и др.;
- контроль над проведением иммунизации эмигрантов;
- увеличение охвата населения прививками.

4. Центрально-европейская вакцинальная экспертная группа (CEVAG) — цели и задачи. **Р. Примула, Чешская Республика**

В начале доклада говорилось об истории создания CEVAG, в которую входят специалисты по иммунологии, эпидемиологии и педиатрии стран Центральной Европы и прилежащих к ним государств (Литва, Чешская Республика, Эстония, Румыния, Словакия, Польша, Болгария и Турция), о ее целях и задачах. Активная деятельность группы состоит из публикаций, анализа вакцинальных программ, разработки новых программ иммунизации (против пневмококковой, ротавирусной, папилломавирусной и других инфекций).

Цели CEVAG — это:

- увеличение осведомленности в области вакцинопрофилактики среди медицинских работников, а также руководителей здравоохранения;
- пропаганда вакцинопрофилактики и увеличение инвестиций государств в различные программы иммунизации;
- развенчивание мифов о прививках.

Далее приводился Национальный календарь прививок Чешской Республики, который сравнивался с календарями других стран.

5. Профилактика гепатита А в Израиле. **Р. Даган, Израиль**

В начале доклада говорилось об эпидемиологии гепатита А: смещение заболеваемости в старшие возрастные группы, распространенность гепатита в разных странах. До недавнего времени кривая заболеваемости гепатитом А в Израиле была характерна для неуправляемых инфекций (выраженные подъемы и спады заболеваемости), при которых имеет место феномен «саморегуляции эпидемического процесса», т.е. циклические изменения количества восприимчивых людей в зависимости от интенсивности инфекции. В окружающую среду выделяется мало вируса — циркуляция вируса ограничена — снижается иммунная прослойка — накапливается много восприимчивых людей — возникает вспышка инфекции и подъем заболеваемости до тех пор, пока большинство не переболеет гепатитом А и не приобретет иммунитет. Затем процесс повторяется.

Далее докладчик рассказывал об опыте внедрения в Национальный календарь вакцинации против гепатита А. Израиль — первая в мире страна, в которой вакцинация против гепатита А стала рутинной (1999 г.). Прививаются дети возраста 18–24 мес, схема состоит из двух доз. К 2002–2004 гг. охват вакцинацией составил 98% среди детей 1–4 лет.

Эффективность такой массовой вакцинации состоит не только в резком снижении заболеваемости у привитых детей, но и в достижении коллективного иммунитета против гепатита А. Считается, что вакцинальная программа, по которой прививаются младенцы, позволяет снижать циркуляцию вируса гепатита А, таким образом достигается защита всего населения.

6. Пневмококковая вакцина: быть или не быть? **Р. Даган, Израиль**

В начале доклада говорилось о бремени пневмококковой инфекции во всем мире, которое в большинстве стран из-за недостаточной диагностики занижено. Пневмококковая инфекция вызывает такие тяжелые инвазивные заболевания, как пневмонии, эндоглоттиты, менингиты, септицемию. Особенно она опасна для детей младше двух лет и для пожилых людей.

Далее рассказывалось о новых конъюгированных вакцинах: 7-валентной (PCV-7), 10- и 13-валентной, которые перекрывают своим действием основные серотипы пневмококка.

Далее приводились примеры использования семивалентной конъюгированной вакцины в разных странах: США, Канаде, Великобритании и других. Безопасность и эффективность данной вакцины доказана во многих исследованиях. После начала применения пневмококковой вакцины значительно снизилась заболеваемость пневмонией, менингитом, уменьшилось число госпитализаций. Опыт применения PCV-7 указывает на то, что массовое использование конъюгированной пневмококковой вакцины у детей раннего возраста формирует популяционный иммунитет, обеспечивая защиту не только детского привитого населения, но и пожилых людей.

Подчеркивалась еще одна проблема — растущая резистентность возбудителей к антибактериальным препаратам. Отмечалось, что вакцинация прерывает порочный круг роста резистентности к антибиотикам: снижаются носительство и распространение инфекции в популяции, а, соответственно, инфекция протекает в более легкой форме и реже требует назначения антибиотиков. Вывод данного доклада состоял в том, что необходимость введения в Национальные программы иммунизации большинства стран вакцины PCV-7 очевидна и не раз доказана накопившимся опытом ее использования.

7. Противогриппозные вакцины для детей.

С. Эспозито, Италия

В начале доклада кратко напоминалось о тяжести гриппозной инфекции: грипп является чрезвычайно контагиозной инфекцией, часто приводит к госпитализации и стоит на третьем месте в причинах смертности от инфекционных болезней. Особенно тяжело грипп протекает у людей из групп риска. Среди детей это пациенты, имеющие:

- хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем;
- заболевания почек, печени, метаболические болезни;
- иммунодефициты;
- риск аспирации;
- получающие длительно аспиринотерапию.

Отсюда следовал вывод, что в первую очередь прививать от гриппа нужно детей с 6 до 59 месяцев и детей перечисленных групп риска. Интересно, что в Италии 87% детей прививаются от гриппа, следуя рекомендациям педиатра.

Мировой опыт использования противогриппозных вакцин уже не раз доказал их эффективность и безопасность у детей с хронической патологией. Как пример эффективности и безопасности описывалось исследование, в котором участвовали дети с бронхиальной астмой.

Далее говорилось об интересном и положительном опыте применения противогриппозной вакцины GAIV-T у детей в возрасте 6–16 недель. Сравнивалась переносимость противогриппозной вакцины у детей этого возраста с переносимостью в старшем возрасте (16–24 недели).

В выводах еще раз подчеркивалась необходимость более полного охвата противогриппозной вакцинацией именно детей, имеющих проблемы со здоровьем.

8. Ротавирусные гастроэнтериты: продолжают или заканчиваются?

Т. Весикари, Финляндия

В начале доклада говорилось о распространенности ротавирусной инфекции, особенно в детских стационарах, о тяжести ее течения, особенно у маленьких детей, о последствиях, таких, как обезвоживание, зачастую приводящих к летальному исходу.

Все это можно предотвратить вакцинацией. ВОЗ рекомендует использование вакцины против ротавирусной инфекции как в развитых странах, так и в развивающихся. В мире в настоящее время уже используются две вакцины против ротавирусной инфекции: Ротарикс (ГлаксоСмитКляйн) и Ротатек (MSD). Обе вакцины живые, вводятся в виде капель перорально, их эффектив-

ность и безопасность доказана в рандомизированных исследованиях. В тех странах, где уже применяется та или иная вакцина, значительно сократилось число случаев ротавирусной инфекции, в основном развиваются лишь легкие варианты ее течения. Большое влияние имела вакцинация на число госпитализаций. Схемы применения у данных вакцин различны: Ротарикс вводится по двукратной схеме, Ротатек — трехкратно. Но обязательна вторая доза, так как первая может быть инактивирована материнскими антителами.

Далее обсуждалась возможность применения противоротавирусной вакцины как совместно с пероральной полиомиелитной вакциной, так и поочередно — с интервалом в 2 недели.

В конце доклада напоминалось о предшественнике современных двух вакцин — о вакцине Роташилд. Опасность инвагинации, которая могла быть следствием ее введения, исчезла после создания двух новых вакцин. Обсуждалась возможность применения вакцин против ротавируса начиная с возраста 90 дней, что более безопасно и больше устраивает родителей.

9. Коклюш: нерешенная проблема XXI века.

У. Хенингер, Швейцария

В начале доклада говорилось о тяжести коклюша, об его эпидемиологии. Распространенность коклюша в настоящее время недооценена из-за возможной стертой клинической картины, особенно в иммунизированной популяции, а также из-за трудностей диагностики. Так как иммунитет после перенесенного коклюша или после курса вакцинации сохраняется недолго, основной группой заболевших являются дети 7–15 лет — к этому возрасту иммунитет уже угасает. Отсюда очевидна необходимость второй ревакцинирующей дозы, которая уже введена в программы иммунизации большинства стран Европы и США.

Далее говорилось о бесклеточных вакцинах, которые должны использоваться именно для повторной ревакцинации у детей старшего возраста, об их хорошей переносимости и выраженном иммунном ответе.

Интересным было предложение о возможности изменения графика противокклюшной вакцинации: третью вакцинацию (которая проводится до года) передвинуть на подростковый возраст. Таким образом, весь курс будет состоять из двух вакцинаций до года (вместо сегодняшних трех) и трех ревакцинаций: в 18–24 месяца, в 6–7 лет и в подростковом возрасте.

Выводы доклада:

- сегодня коклюш уже не считается детской инфекцией;
- коклюш встречается и в иммунизированной популяции;
- с помощью расширения и усовершенствования программ иммунизации против коклюша в настоящее время возможно предотвращение этой болезни у значительного числа детей и взрослых.

10. Профилактика ВПЧ-инфекции.

В. Усонис, Литва

В начале доклада говорилось о том, что собой представляет папилломавирусная инфекция, какие последствия инфицирования могут ожидать. Это прежде всего

цервикальный рак, рак ануса, вульвы и пениса. Хотя заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ) и происходит в молодом возрасте, пик развития данных заболеваний приходится на 45–55 лет. В настоящее время для предотвращения инфицирования ВПЧ, а значит, и развития перечисленных онкологических заболеваний, существуют две вакцины: Церварикс (ГлаксоСмитКляйн) и Гардасил (в некоторых странах — Силгард, MSD). Церварикс защищает от 16 и 18 типов папилломавирусной инфекции, Гардасил — от 16, 18, 6, 11 типов.

Во многих странах данные вакцины введены в национальные программы иммунизации и применяются для девочек 9–12 лет (до начала сексуальной жизни), с постепенным охватом девушек и молодых женщин. Вакцинация же мужчин и женщин старшего возраста еще требует дальнейшего изучения, прежде всего эффективности. Кроме того, считается, что рутинная вакцинация мужчин вряд ли будет оправдываться по финансовым затратам. Ведь пока основным препятствующим моментом для более масштабного внедрения ВПЧ-вакцин является их высокая стоимость.

Подчеркивалось, что вакцинация ни в коем случае не заменяет скрининговые программы для выявления рака шейки матки, принятые во многих странах. Об этом нужно информировать женщин. Также необходимо усовершенствование качества скрининговых программ вне зависимости от проведения программ иммунизации.

В конце доклада рассказывалось о веб-сайтах, на которых можно найти множество информации о ВПЧ-вакцинах. Информация может быть как положительная, так и негативная. Врачи обязательно должны быть в курсе и той и иной информации, чтобы в своей работе с пациентами быть готовыми дать компетентные ответы.

11. Современные вакцины и вакцинация с точки зрения производства.

Г. Мачлер, GSK

В докладе рассказывалось о стадиях производства вакцин, о рандомизированных клинических исследованиях — как они проводятся, какие стадии проходят, прежде чем та или иная вакцина будет зарегистрирована. Обязательны две ступени оценки эффективности, безопасности и иммуногенности вакцин:

- доклиническая (*in vitro*, на животных);
- клиническая (с участием людей). Эта ступень включает в себя оценку эффективности, безопасности, иммуногенности исследуемой вакцины у определенной группы людей, а также постмаркетинговое исследование, которое проводится уже для зарегистрированной вакцины для уточнения схемы ее использования, сравнения с аналогичными вакцинами.

Рассказывалось о новой адьювант-системе (ASO4), с которой GSK работает уже 10 лет. Эта система используется для производства многих вакцин (против папилло-

мавирусной инфекции, например). Опыт работы с этой системой позволяет говорить о ее высокой безопасности и эффективности.

Выводы из доклада:

- производство вакцин — сложный, медленный и дорогостоящий процесс, в котором задействовано несколько областей, начиная от исследования до маркетинга;
- для успешного производства необходимо взаимодействие всех структур, а также его обеспечение новыми высокими технологиями.

12. Анализ «антивакцинального лобби».

В. Усонис, Литва

В начале доклада рассказывалось о тех ложных постулатах, на которых держатся антивакцинальные программы:

- инфекционные болезни — встречаются редко и не представляют опасность;
- вакцины угнетают иммунную систему;
- вакцины не эффективны, не могут защитить от болезней;
- вакцины влияют на организм ребенка негативно (АКДС-вакцина влияет на нервную систему, вакцина против гемофильной инфекции может привести к сахарному диабету, вакцина MMR [комбинированная вакцина против кори, свинки, краснуха] вызывает аутизм).

Далее рассказывалось о многочисленных веб-сайтах, на которых можно увидеть различные мнения относительно прививок. Основа для опровержения слухов о вредном влиянии вакцин — это доказательная медицина. Именно доказательная медицина стоит во главе угла в борьбе с антивакцинальными программами.

Далее говорилось о том, что вакцинация — это такое же право человека, как и любое другое, которое, к сожалению, иногда нарушается взрослыми. И если этот взрослый — родитель ребенка, то задача медицинского работника — разубедить его в своем решении оставить малыша без прививок. Отказ же от вакцинации работника здравоохранения говорит о профессиональной некомпетентности этого работника. Приводились примеры судебных разбирательств, когда права ребенка были нарушены именно отказом от профилактических прививок.

В заключение еще раз напоминалось, что вакцинация это:

- права детей, которые ограничиваются взрослыми;
- наиболее эффективное и экономически выгодное воздействие на здоровье;
- долг и ответственность работников здравоохранения.

Вакцинация должна приниматься каждым человеком как часть личной ответственности — с позиции родителя и члена общества.

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета послевузовского профессионального образования педиатров была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе послевузовского его этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО (педиатров), заведующая ревматологическим отделением Научного Центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (ГУ НЦЗД РАМН), д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**.

тел./факс: **8 (499) 134-14-94**

e-mail: **alekseeva@nczd.ru**.

В состав факультета включено 5 кафедр:

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии. Зав. кафедрой — директор ГУ НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**
тел.: **(499) 134-30-83**

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии. Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова**
тел.: **(495) 967-14-14**

Кафедра гигиены детей и подростков. Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**
тел.: **(495) 917-77-87, 917-48-31**

Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**
тел.: **(495) 256-60-25, 259-96-75**

Кафедра детской эндокринологии с курсами диабетологии и эндокринологии. Зав. кафедрой — директор института диабета ФГУ ЭНЦ, профессор **Марина Владимировна Шестакова**
тел.: **(495) 124-02-66, 126-92-29, 500-01-44**

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 15 клинических отделений, консультативно-диагностического центра, отделения стационарзамещающих технологий позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе ГУ НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами. На кафедрах проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006 г. на кафедрах факультета обучено 1115 специалистов с медицинским образованием, из них 1065 врачей и 11 медицинских сестер.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). С сентября по декабрь 2006 г. было проведено дополнительно 5 сертификационных циклов, на которых обучено 144 участковых врача-педиатра Москвы, Московской, Белгородской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете можно получить на интернет-сайтах: **www.nczd.ru, www.mma.ru** и по тел.: **(499) 134-14-94, 132-31-78**.



А.С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет

Комментарий к статье М.М. Садыкова, Л.С. Гришиной, Р.Р. Ниязова, Л.Е. Зиганшиной «Служба клинической фармакологии в оптимизации лекарственного обеспечения на этапе первичного звена педиатрической помощи»

20



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук,
руководитель лаборатории клинической
фармакологии медицинского факультета
Санкт-Петербургского государственного
университета
Адрес: 199106, Санкт-Петербург,
Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,
тел. (812) 326-0-326

Актуальность проблемы

Авторами затронута важнейшая проблема современного российского здравоохранения — роль клинического фармаколога в обеспечении и использовании лекарственных средств (ЛС) в медицинских учреждениях педиатрического профиля. Известно, что служба клинической фармакологии в ряде стран мира является центральным звеном в таком понятии, как Drug Utilization (DU). По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), DU представляет собой изучение производства, распределения, назначения и использования ЛС в обществе с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий [1]. Безусловно, неотъемлемой частью назначения ЛС является выбор лекарств с позиций доказательной медицины, иными словами, применение у пациентов тех ЛС и по тем показаниям, которые были подтверждены на основании клинических исследований с высокой степенью достоверности [2]. Особенно данная проблема актуальна в педиатрии, где также имеет место высокая частота применения «неразрешенных» (unlicensed) ЛС — средств, которые не разрешены или не одобрены официальными органами по применению у детей в связи с отсутствием данных по фармакокинетике, безопасности и/или недостатком клинических исследований [3].

Для сбора данных по применению ЛС, помимо методики средней поддерживающей дозы (DDD — defined daily dose), широко применяют ABC/VEN анализ [4, 5]. Частотный ABC (Activity Based Costing) анализ проводят для анализа финансовых расходов, который относят к стандартной процедуре при оценке затрат и планировании расходов за определенный период времени. В классическом варианте ABC-анализ проводят по торговым наименованиям. Таким образом, ABC-анализ — инструмент подготовки и принятия решения, а основной целью является выявление проблем, подлежащих первоочередному решению, путем ранжирования их приоритетности. VEN-анализ был предложен ВОЗ более 20 лет назад. В VEN-анализе выделяют три класса ЛС: V (vital) — жизненно важные; E (essential) — необходимые; N (non-essential) — второстепенные. Практическое проведение данного исследования привело к очевидности того, что целесообразно использовать два подхода к выделению ЛС в той или иной группе — формальный и экспертный [6]. Формальный подход основывается на внесении ЛС в категорию VEN по нормативным документам, а при экспертном

анализе специалисты оценивают тот или иной ЛС с точки зрения практикующих врачей и важности использования ЛС для определенной патологии. Практика показывает, что экспертная оценка является наиболее информативной.

Достоинства и недостатки статьи

Статья изложена по традиционной схеме требований, предъявляемых к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы. Авторы обосновывают актуальность темы и практическую значимость работы, определяют цель исследования.

Подробно описана методология частотного АВС-анализа, даны несколько подходов к проведению VEN-анализа, что является крайне важным для читателя. Показано, почему формальный подход (проверка ЛС по нормативным документам) в отечественном здравоохранении в настоящее время не является информативным. Это связано с тем, что по неясной причине рекомендуется применять такой нормативный документ, как «Перечень жизненно необходимых и важных ЛС», суть которого состоит только лишь в обеспечении государственного регулирования цен на ЛС, а не отражает клиническую значимость ЛС при том или ином заболевании. Поэтому большинство клинических фармакологов для того, чтобы получить данные, которые реально помогут в дальнейшем при принятии решения в практическом здравоохранении, проводят экспертную оценку, в которой определяют значимость ЛС с позиций конкретных заболеваний, по мнению врачей-экспертов [6, 7]. Авторами экспертная оценка проводилась с помощью Формулярно-терапевтического комитета Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Крайне важным является и то, что в качестве показателей потребления ЛС авторами применялись индикаторы ВОЗ (индикатор назначения [среднее число лекарственных назначений на одного больного], индикатор ухода за больным, индикатор учреждения здравоохранения и т.д.). Применение данных индикаторов крайне плохо отражено в отечественной литературе, и то, что их подробно описывают в данной статье в разделе «Пациенты и методы», является образовательным аспектом для читателя. Подробно описаны статистические методики, применяемые при анализе полученных результатов.

В разделе «Результаты АВС/VEN-анализа» показана структура расходов на определенные ЛС. Безусловно, данные VEN-анализа являются наиболее дискуссионной темой любых подобных исследований. К примеру, неясна роль цефазолина, ампиокса, димефосфона для больных пульмонологического и гастроэнтерологического профиля. Вызывают вопросы критерии выделения витаминов в разные группы VEN (цианокобаламин в V, а аскорбиновая кислота, тиамин и пиридоксин — в E).

При анализе проведенного АВС-анализа в части обеспечения отдельных категорий граждан (федеральных льготников) обращает на себя внимание достаточно высокая частота применения «неразрешенных» ЛС у детей, таких как топирамат (безопасность и эффективность применения у детей до 2 лет не определены), вальпроевая кислота (детский возраст до 3 лет), бетаксол, лизиноприл, азатиоприна, эналаприл [9].

Если же рассматривать применение ЛС с позиций доказательной медицины, неясна роль у детей таких ЛС, как адеметионин, димефосфон, гопантевая кислота, церебролизин, фосфоглив, винпоцетин [10].

В разделе «Результаты индикаторного анализа ВОЗ» показано снижение индикатора назначения и полипрогмазии, что является четкой положительной тенденцией. Большое внимание авторы уделяют заключительному анализу работы, обобщают полученные результаты в выводы и рекомендации, сравнивают полученные результаты с данными ВОЗ.

Показанные авторами результаты обосновывают, что именно внедрение службы клинической фармакологии в практическое здравоохранение является ключевым элементом улучшения качества оказания медицинской помощи населению. При этом предложено одним из элементов данной работы считать организацию и проведение в среде педиатров непрерывного профессионального образования по клинической фармакологии. Полученные результаты должны быть внедрены в практическую деятельность органов здравоохранения субъектов федерации.

Статья представляет собой завершённое научное исследование, оформлена в соответствии с современными требованиями, написана литературным языком и, несмотря на сложный материал, легко читается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization Expert Committee. The selection of essential drugs. — Geneva: World Health Organization, 1977.
2. Evidence-based medicing working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // JAMA. — 1992. — № 258. — P. 2420–2425.
3. Turner S. Unregistered and off-label drug use in paediatric patients // Aust. J. Hosp. Pharm. — 1999. — № 29. — P. 265–268.
4. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2004. — С. 404.
5. Прикладная фармакоэкономика / Под ред. В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 336.
6. Хвещук П.Ф. Формуляр лекарственных средств: методология разработки. — СПб.: ВМедА, 2002. — С. 183.
7. Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007 г., № 376-р (Д).
8. Федеральный закон «О лекарственных средствах» (с изменениями от 2 января 2000 г., 30 декабря 2001 г., 10 января, 30 июня 2003 г., 22 августа, 29 декабря 2004 г.).
9. www.regmed.ru.
10. <http://search.cochrane.org>.

М.М. Садыков¹, Л.С. Гришина¹, Р.Р. Ниязов², Л.Е. Зиганшина²

¹ Детская городская поликлиника № 9, Казань

² Казанская государственная медицинская академия

Служба клинической фармакологии в оптимизации лекарственного обеспечения на этапе первичного звена педиатрической помощи

В СТАТЬЕ С ПОМОЩЬЮ ABC/VEN-АНАЛИЗА ОЦЕНИВАЕТСЯ РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ ЗА 4 ГОДА ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ НЕОБХОДИМЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ. ПРОАНАЛИЗИРОВАНА РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ИНДИКАТОРОВ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВОЗ. УСТАНОВЛЕНА ВЕДУЩАЯ РОЛЬ СЛУЖБЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В ЧАСТИ ОБОСНОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ И ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕРАЦИОНАЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, ДЕТИ, ДЕТСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА, ДНЕВНОЙ СТАЦИОНАР, ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ФАРМАКОТЕРАПИЯ.

22

Контактная информация:

Садыков Марат Мадарисович,
кандидат медицинских наук,
главный врач Детской городской
поликлиники № 9 г. Казани
Адрес: 420133, Казань,
ул. Адоратского, д. 6,
тел. (843) 521-03-15
Статья поступила 12.01.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Значительная часть финансовых средств, получаемых детской поликлиникой через систему обязательного медицинского страхования (ОМС), направляется на приобретение лекарственных средств (ЛС). Нерациональное их использование, особенно в дневных стационарах детских поликлиник, приводит к избыточным расходам ограниченных материальных ресурсов лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) и снижению качества оказываемой медицинской помощи. Кроме того, от организации обеспечения необходимыми ЛС граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, зависит доступность лекарственного пособия отдельным слоям населения.

Цель исследования — оптимизация использования ЛС и лекарственного обеспечения в контексте вышеуказанных направлений для учреждений первичного звена здравоохранения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

ABC/VEN-анализ. Одним из методов рационализации закупочной политики, эффективности фармакоterapiи является использование формулярной системы. В рамках внедрения формулярной системы, проводимой службой кли-

М.М. Sadykov¹, L.S. Grishina¹, R.R. Niyazov²,
L.Ye. Ziganshina²

¹ 9th Children's City Health Center, Kazan

² Kazan State Medical Academy

Clinical pharmacological service in optimization of the pharmacological support at the initial stage of the pediatric care

ASSISTED BY ABC/VEN ANALYSIS, THE ARTICLE EVALUATES THE EFFICIENCY OF THE MEDICATION CONSUMPTION IN THE DAY PATIENT FACILITY OF THE CHILDREN'S HEALTH CENTER FOR 4 YEARS, WHILE PROVIDING THE BENEFICIAL CATEGORIES OF THE CHILDREN'S POPULATION WITH THE NECESSARY MEDICATIONS. HAVING ANALYZED THE EFFICIENCY OF THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION PHARMACOTHERAPY BY THE INDICES OF THE WHO MEDICATION PRESCRIPTION, THE AUTHORS IDENTIFIED THE LEADING ROLE OF THE CLINICAL PHARMACOLOGICAL SERVICE IN THE OPTIMIZATION OF THE PHARMACOLOGICAL SUPPORT AT THE INITIAL STAGE OF THE PEDIATRIC CARE PERTAINING TO THE REASONABLE PRESCRIPTION OF MEDICATIONS AND IMPACT ON THE INEFFICIENT VARIANTS OF THEIR APPLICATION.

KEY WORDS: CLINICAL PHARMACOLOGY, CHILDREN, CHILDREN'S HEALTH CENTER, DAY PATIENT FACILITY, MEDICATION, PHARMACOTHERAPY.

нической фармакологии, в Республике Татарстан впервые с помощью методологии ABC/VEN-анализа, рекомендованной ВОЗ к повсеместному применению, производится расчет затрат на ЛС в учреждениях здравоохранения в натуральном и стоимостном выражении. Оба вида анализа (ABC и VEN) взаимно дополняют друг друга, вследствие чего целесообразно комбинировать их (ABC/VEN-анализ) [1–3].

Частотный ABC-анализ — метод распределения (ранжирования) ЛС по доле затрат на каждый из них в общей структуре расходов с выделением трех групп.

- ◆ В группу «А» относят ЛС, на которые приходится 80% затрат (обычно в группе оказываются приблизительно 10–15% всех изучаемых препаратов).
- ◆ В группу «В» входят ЛС, на которые затрачены 15% средств (до 50% общего количества).
- ◆ В группу «С» входят ЛС, издержки на приобретение которых составили 5% затрат (до 40% исследуемого ассортимента).

ABC-анализ используют для определения приоритетов и целесообразности расходования средств на основе ретроспективной оценки реальных затрат [4].

VEN-анализ — распределение ЛС по степени их значимости. «V» (*vital*) — жизненно необходимые ЛС, используемые для лечения угрожающих жизни состояний, обладающие опасным для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни (инсулин, антибиотики, глюкокортикоиды и т.п.). «E» (*essential*) — важные ЛС, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний. «N» (*non-essential*) — второстепенные, незначимые ЛС, применяемые для терапии легких заболеваний, препараты сомнительной эффективности, дорогостоящие медикаменты с симптоматическим действием. Определение категорий «V», «E» или «N» рекомендовано осуществлять следующим образом. «Формальный» подход предусматривает присваивание буквы «V» на основании перечня жизненно необходимых и важных ЛС, который публикуется каждый год. Буква «E» не присваивается, так как в отечественных нормативных документах эта позиция не нашла своего отражения. Всем остальным ЛС, не вошедшим в категорию «V», присваивается буква «N». При использовании второго подхода («экспертного») буква «V» присваивается как и при использовании первого подхода. Букву «E» присваивает экспертный совет (совет, организованный внутри учреждения или на уровне города, республики, области и т.д.) препаратам, важным, но не попавшим в перечень жизненно необходимых ЛС. Всем остальным ЛС присваивается категория «N».

В нашем случае определение принадлежности ЛС к группам «V», «E», «N» произведено экспертным методом на заседаниях Формулярно-терапевтического комитета Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 12.11.2004 г. и от 16.12.2005 г. ABC/VEN-анализ является обязательной формой отчетности по службе клинических фармакологов в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.10.2003 г. № 494 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов», приказом Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 13.01.2004 г. № 55 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов в медицинских учреждениях Республики Татарстан» [1, 3].

Индикаторный анализ ВОЗ. Не менее значимой является проблема комплексной оценки рациональности и обоснованности назначения ЛС и воздействия на нерациональные варианты их применения с использованием Индикаторов назначения ЛС ВОЗ.

Индикаторы ВОЗ — показатели, описывающие потребление ЛС. Их условно подразделяют на основные индикаторы, высоко стандартизованные и универсальные для всех стран и регионов, и дополнительные индикаторы, менее стандартизованные и не универсальные для различных стран и регионов.

К основным индикаторам относят следующие.

- ◆ Индикаторы назначения — среднее количество лекарств, назначенных за одно посещение; доля лекарств, прописанная по генерическому названию; доля посещений, при которых был назначен антимикробный препарат; доля посещений, при которых была назначена инъекционная лекарственная форма; доля ЛС, принадлежащих Модельному списку ВОЗ или формуляру, от всех назначенных.
- ◆ Индикаторы ухода за больным — среднее время приема, среднее время выписывания ЛС, доля выписанных лекарств, доля адекватно промаркированных лекарств, знания больного о правильном дозировании.
- ◆ Индикаторы учреждения здравоохранения — доступность копии списка необходимых ЛС или формуляра, доступность ключевых ЛС.

Дополнительные индикаторы: доля больных, пролеченных без применения ЛС; средняя стоимость ЛС, выписанных за прием; доля средств, потраченных на противомикробные средства; доля средств, потраченных на инъекционные лекарственные формы; выписывание ЛС в соответствии с руководствами по лечению; доля больных, удовлетворенных проведенной терапией; доля лечебно-профилактических учреждений, имеющих доступ к независимой информации о ЛС.

Основным индикатором назначения является среднее количество назначенных ЛС на одного больного. Цель применения указанного индикатора — оценка величины лекарственной нагрузки. Рекомендуемое ВОЗ значение данного индикатора для условий амбулаторной педиатрической практики составляет 2,0 [5, 6].

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее частыми заболеваниями у детей. По этой причине фармакотерапия ОРВИ составляет значительную часть лекарственной нагрузки, особенно у детей в возрасте до 5 лет. В этих условиях особую актуальность приобретает качество и рациональность использования ЛС при лечении ОРВИ. Для оценки изменений основных показателей качества использования ЛС участковыми педиатрами при лечении неосложненных форм ОРВИ в детской городской поликлинике № 9 г. Казани была проведена экспертиза качества фармакотерапии — 1051 случай ОРВИ в 2004 г., 1238 случаев в 2005 г., 835 случаев в 2006 г. и 685 случаев в 2007 г. Сравнительный анализ проведен с использованием индикаторов назначения ЛС ВОЗ методом серийных наблюдений. Также проведено фармакоэкономическое исследование с помощью анализа минимизации затрат (*cost-minimization analysis, CMA*) [7].

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью ПО «Microsoft Excel». Статистической обработке были подвергнуты показатели средней длительности пребывания пациентов в дневном стационаре и индикаторы назначения ЛС ВОЗ. Для оценки нормальности распределения показателей использовали тест Колмогорова–Смирнова. Значимость различий между показателями оценивали с помощью *t*-критерия. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ABC/VEN-анализа. Для решения поставленных задач в детской городской поликлинике № 9 г. Каза-

ни с 2004 г. (с момента начала внедрения формулярной системы) проведен ABC/VEN-анализ рациональности потребления ЛС. В дневном стационаре лечебно-профилактического учреждения развернуты 15 коек для больных пульмонологического и гастроэнтерологического профиля. Закупка ЛС для их лечения производится за счет средств ОМС (табл. 1).

В 2004 г. было израсходовано 193 606,59 руб. и закуплено 40 лекарственных препаратов (учитывались международные непатентованные названия — МНН). В группу «V» вошли 6 ЛС: кларитромицин, цефазолин, ампициллин+оксациллин, амоксициллин + клавулановая кислота, метронидазол, цианкобаламин; на их приобретение использовано 15,77% средств. К группе «E» отнесены 24 ЛС: рабепразол, домперидон, панкреатин, амброксол, диметилособутилфосфонилдиметилат (Димефосфон), алгелдрат + магния гидроксид, висмута трикалия дицитрат, ацетилцистеин, сукральфат, лактулоза, ретинол, железа сульфат + аскорбиновая кислота, дротаверин, аскорбиновая кислота, клемастин, фамотидин, тиамин, пиридоксин, парацетамол, хлоропирамин, метоклопрамид, ранитидин, бромгексин, аминофиллин. На их закупку израсходовано 69,3% средств. Группа «N» была представлена 10 ЛС: Бактисубтил, Винибис, облепиховое масло, препараты с компонентами желчи, альфа-токоферол, Компливит, смектит диоктаэдрический, Викалин, триамцинолон, белладонны алкалоиды + фенобарбитал + эрготамин (Беллатаминал) (14,93% средств). При анализе обнаружено, что в группу А вошли 8 ЛС, как жизненно необходимых (кларитромицин), так и важных (рабепразол, домперидон, панкреатин, амброксол, Димефосфон, алгелдрат + магния гидроксид), и второстепенных (Бактисубтил). В группе «B» ЛС распределились следующим образом: «V» — цефазолин, ампициллин + оксациллин, амоксициллин + клавулановая кислота; «E» — висмута трикалия дицитрат, ацетилцистеин, сукральфат; «N» — Винибис, облепиховое масло, препараты с компонентами желчи, альфа-токоферол. В группу «C» вошли жизненно важные (метронидазол, цианкобаламин), необходимые (лактолоза, ретинол, железа сульфат + аскорбиновая кислота, дротаверин, аскорбиновая кислота, клемастин, фамотидин, тиамин, пиридоксин, парацетамол, хлоропирамин, метоклопрамид, ранитидин, бромгексин, аминофиллин) и второстепенные (Компливит, смектит диоктаэдрический, Викалин, триамцинолон, Беллатаминал) ЛС.

Проведенный анализ показал, что на структуру расходов решающее влияние оказывали два фактора: профиль и тип стационара. Поскольку показания для госпитализации в дневной стационар отличаются от таковых для круглосуточного стационара, то группа «A» была представлена в основном ЛС группы «E» (6 препаратов из 8). В то же время один из препаратов этой группы (амброксол) использовался в виде 3 торговых наименований (Амброгексал, Амброксол, Лазолван). Фармакоэкономический анализ (СМА) выявил, что из этой группы наиболее рационально использование препарата Амброксол, так как стоимость курса лечения Лазолваном превышает стоимость курса лечения Амброгексалом в 2,5 раза, а амброксолом — в 3,5 раза при эквивалентной эффективности всех трех лекарственных препаратов. При изучении объемов закупки домперидона (15,45% основных расходов) выявлено его приобретение в виде трех торговых наименований: суспензия для детей до 5 лет, таблетки для перорального применения, лингвальные таблетки. Фармакоэкономический анализ СМА свидетельствовал о превышении стоимости курса лечения лингвальными таблетками в 1,6 раза по сравнению с лечением таблетками для перорального применения.

Большую часть ЛС группы «A» составляли препараты для терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что не соответствует структуре койко-дней дневного стационара (за 2004 г. 1991 койко-день приходился на больных с заболеваниями ЖКТ, 3108 койко-дней — на пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы). Это объясняется тем, что для лечения пациентов пульмонологического профиля также использовались медикаменты, закупленные в 2003 г., а для больных с заболеваниями ЖКТ ЛС стали приобретать в 2004 г. — после увеличения мощности и перепрофилирования дневного стационара. Кроме того, обнаружено приобретение препаратов, не включенных в формуляр (ампициллин + оксациллин, Компливит).

В 2005 г. на закупку 21 ЛС для дневного стационара было использовано 188 146,6 рублей. При распределении по системе VEN в группу жизненно важных вошли 6 препаратов: амоксициллин + клавулановая кислота, спирамицин, кларитромицин, цефазолин, амоксициллин, метронидазол (28,68% средств). В группу необходимых включены 12 препаратов: рабепразол, ацетилцистеин, панкреатин, Димефосфон, висмута трикалия дицитрат, домперидон, алгелдрат + магния гидроксид, дротаверин, амброксол,

Таблица 1. Структура ЛС, закупленных и использованных в дневном стационаре детской городской поликлиники № 9 г. Казани в 2004–2007 гг., рассчитанная с помощью ABC/VEN-анализа, %

Годы	ABC/VEN	V	E	N	Итого
2004	A	8,99	61,37	6,93	77,29
	B	6,74	4,26	6,17	17,17
	C	0,04	3,67	1,83	5,54
	Всего	15,77	69,30	14,93	100
2005	A	20,88	49,29	7,67	77,84
	B	7,35	8,33	—	15,68
	C	0,45	5,34	0,69	6,48
	Всего	28,68	62,96	8,36	100
2006	A	42,64	25,67	7,30	75,61
	B	1,73	10,32	7,25	19,30
	C	0,18	2,62	2,29	5,09
	Всего	44,55	38,61	16,84	100
2007	A	49,03	27,48	—	76,51
	B	3,31	9,31	5,54	18,16
	C	1,62	2,44	1,27	5,33
	Всего	53,96	39,23	6,81	100

хлоропирамин, панкреатин + компоненты желчи + гемицеллюлоза, аминофиллин (62,96% средств). Группа второстепенных препаратов была представлена тремя наименованиями: Бактисубтил, Винибис, Викалин (8,36% средств). Анализ по системе ABC выявил следующее: группа «А» — жизненно важные средства (амоксициллин + клавулановая кислота, спирамицин), необходимые (рабепразол, ацетилцистеин, панкреатин) и второстепенные (Бактисубтил); группа «В» — жизненно важные (кларитромицин, цефазолин), необходимые (Димефосфон, висмута трикалия дицитрат); группа «С» — жизненно важные средства (амоксициллин, метронидазол), необходимые (домперидон, алгелдрат+магния гидроксид, дротаверин, амброксол, хлоропирамин, панкреатин + компоненты желчи + гемицеллюлоза, аминофиллин) и второстепенные (Винибис, Викалин). Основные расходы, как и в 2004 г., были связаны с приобретением ЛС группы «Е» — 49,29% (3 препарата из 6). На лечение пациентов с заболеваниями ЖКТ было использовано около 55% закупленных медикаментов. В 2005 г. для использования в дневном стационаре были закуплены ЛС, включенные в формуляр.

В 2006 г. было израсходовано 124 590,89 рублей для приобретения 24 ЛС. По данным VEN-анализа закуплено 8 препаратов группы «V» на сумму 55 501,49 рублей, что составило 44,55%, 10 наименований группы «Е» на сумму 48 106,48 рублей (38,61%) и 6 препаратов группы «N» (20 982,92 рублей, 16,84%). ABC/VEN-анализ выявил, что как и в предыдущие годы, отмечается тенденция к снижению доли средств на приобретение медикаментов группы «Е» и увеличения — на жизненноважные препараты. На закупку ЛС для лечения пациентов с заболеваниями ЖКТ было использовано 55 209,3 рублей, а для лечения больных с болезнями бронхолегочной системы — 69 381,59 рублей (при выполнении плана койко-дней — 1815 и 3065 соответственно), из чего следует, что относительно структуры койко-дней имело место преобладание доли ЛС для пациентов гастроэнтерологического профиля. Иными словами, стоимость гастроэнтерологического койко-дня была выше стоимости пульмонологического.

В 2007 г. на закупку 28 ЛС потрачено 317 576,05 рублей. Результаты VEN-анализа: категория «V» — 8 наименований на сумму 171 367,33 рублей (53,96%), категория «Е» — 15 наименований на сумму 124 589,42 рублей (39,23%), категория «N» — 5 препаратов на сумму 21 619,3 рублей (6,81%). ABC-анализ выявил следующее распределение: группа «А» — 49,03% жизненно важных и 27,48% необходимых ЛС; группа В — 3,31% жизненно важных, 9,31% необходимых и 5,54% второстепенных препаратов; группа «С» — 1,62% жизненно важных, 2,44% необходимых и 1,27% второстепенных ЛС. Выполнение плана по гастроэнтерологическому профилю составило 1825 койко-дней (37,7%), по пульмонологическому профилю — 3017 койко-дней (62,3%). Закупка ЛС для больных гастроэнтерологического профиля произведена на сумму 124 193,82 рублей (39,1%), для больных пульмонологического профиля — на сумму 193 382,23 рублей (60,9%). Структура затрат по ЛС для больных гастроэнтерологического и пульмонологического профилей соответствовала структуре выполнения койко-дней.

Параллельно изучению сведений о закупленных ЛС в целях оценки влияния внедрения службы клинической фармакологии на эффективность стационарозамещающих технологий были проанализированы показатели средней длительности лечения больных в дневном стационаре (табл. 2).

Установлено, что за последние 4 года средняя длительность лечения одного пациента снизилась с $12,91 \pm 0,06$

до $12,68 \pm 0,07$ дней. Это обусловлено снижением указанного показателя как при лечении детей с заболеваниями бронхолегочной системы ($12,94 \pm 0,08$ до $12,68 \pm 0,10$ дней), так и при лечении больных с патологией верхних отделов ЖКТ ($12,86 \pm 0,08$ до $12,67 \pm 0,08$ дней). Впрочем, различие между показателями средней длительности лечения одного пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ в 2004 и 2007 гг. не было статистически значимым ($t = 1,68$; $p > 0,05$).

Таким образом, анализ рациональности лекарственного обеспечения по дневному стационару детской городской поликлиники № 9 за последние 4 года выявил рост доли расходов на жизненноважные ЛС с 15,77% до 53,96% при сокращении доли необходимых (с 69,3% до 39,23%) и второстепенных препаратов (с 14,93% до 6,81%); в основной части расходов доля жизненнонеобходимых препаратов возросла с 8,99% до 49,03%, а доля второстепенных медикаментов была сведена к нулевому значению; количество используемых ЛС сократилось с 40 до 28; структура закупок ЛС приведена в соответствие с профилем коек и формулярным списком; отмечена тенденция снижения средней длительности лечения одного больного как в целом, так и по отдельным нозологическим формам.

Проведенный ABC-анализ обеспечения необходимыми ЛС отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг («федеральных льготников»), свидетельствует, что за исследованный период по реализованным рецептам приобретено 38 наименований (МНН) ЛС (табл. 3).

Основная часть расходов (группа «А») представлена 3 наименованиями: наибольшая сумма использована на топирамат (58,56%), вальпроевую кислоту (14,07%), флутиказон + салметерол (5,67%). В группу «В» вошли адеметионин, формотерол + будесонид, лизатов бактерий смесь, будесонид, этосуксимид, формотерол, гопантевая кислота, Церебролизин, фенилксиридинилацетамид, амксициллин + клавулановая кислота. На приобретение ЛС этой группы было затрачено 21 736,41 рублей, что составило 16,89% общей суммы финансовых средств. Группа «С» была представлена 25 ЛС (6178,59 рублей; 4,8% общей суммы).

Таким образом, при обеспечении необходимыми ЛС выписки препаратов производится в соответствии с перечнем для федеральных льготников. При этом наиболее затратные группы ЛС представлены противоэпилептическими и противоастматическими препаратами.

Результаты индикаторного анализа ВОЗ. За анализируемый период обнаружена тенденция уменьшения количества ЛС на один случай заболевания (с $3,49 \pm 0,036$ в 2004 г. до $2,62 \pm 0,037$ в 2007 г., что, тем не менее несколько выше рекомендуемых ВОЗ величин). Выявлено

Таблица 2. Основные показатели деятельности дневного стационара детской городской поликлиники № 9 г. Казани в 2004–2007 гг. (средняя длительность лечения одного больного, дни)

Показатели	2004 г.	2007 г.
Всего	$12,91 \pm 0,06^*$	$12,68 \pm 0,07^*$
При заболеваниях верхних отделов ЖКТ	$12,86 \pm 0,08$	$12,67 \pm 0,08$
При заболеваниях бронхолегочной системы	$12,94 \pm 0,08^*$	$12,68 \pm 0,10^*$

Примечание:

* — $p < 0,05$.

Таблица 3. ABC-анализ обеспечения необходимыми ЛС отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, по детской городской поликлинике № 9 г. Казани в 2007 г.

№	Лекарственный препарат	Сумма, руб.	% общей суммы	Кумулятивный %
	Всего	128 713,10	100,00	
Группа «А»				
1	Топирамат	75 379,90	58,56	58,56
2	Вальпроевая кислота	18 113,94	14,07	72,64
3	Флутиказон + салметерол	7 304,26	5,67	78,31
Группа «В»				
4	Адеметионин	6 221,00	4,83	83,15
5	Формотерол + будесонид	4 580,07	3,56	86,70
6	Лизатов бактерий смесь	2 051,64	1,59	88,30
7	Будесонид	1 849,19	1,44	89,73
8	Этосуксимид	1 714,99	1,33	91,07
9	Формотерол	1 365,52	1,06	92,13
10	Гопантенная кислота	1 315,35	1,02	93,15
11	Церебролизин	964,74	0,75	93,90
12	Фенилоксипирролидинацетамид	928,62	0,72	94,62
13	Амоксициллин + клавулановая кислота	745,29	0,58	95,20
Группа «С»				
14	Амброксол	698,73	0,54	95,74
15	Фосфолипиды + глицирризиновая кислота (Фосфоглив)	670,56	0,52	96,26
16	Карбамазепин	595,32	0,46	96,73
17	Фенотерол + ипратропия бромид	452,55	0,35	97,08
18	Железа (III) гидроксид полимальтозат	449,19	0,35	97,43
19	Фенотерол	413,88	0,32	97,75
20	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	405,63	0,32	98,06
21	Арбидол	368,03	0,29	98,35
22	Ацетазоламид	342,03	0,27	98,62
23	Бетаксолол	273,00	0,21	98,83
24	Бифидобактерии бифидум	213,03	0,17	98,99
25	Клоназепам	181,70	0,14	99,13
26	Сальбутамол	178,45	0,14	99,27
27	Римантадин	176,01	0,14	99,41
28	Лизиноприл	141,02	0,11	99,52
29	Мидекамицин	133,90	0,10	99,62
30	Этанол	123,99	0,10	99,72
31	Винпоцетин	118,33	0,09	99,81
32	Азатиоприн	94,93	0,07	99,88
33	Фамотидин	32,39	0,03	99,91
34	Дротаверин	30,95	0,02	99,93
35	Инозин	29,18	0,02	99,96
36	Эналаприл	22,62	0,02	99,97
37	Амоксициллин	19,90	0,02	99,99
38	Аскорбиновая кислота + рутозид	13,27	0,01	100,00

снижение частоты случаев полипрагмазии (на 12%, $p < 0,05$). Существенно снизился удельный вес случаев назначения антибактериальных препаратов при неосложненных ОРВИ (с $48 \pm 1,54\%$ в 2004 г. до $19 \pm 1,50\%$ в 2007 г.). Наиболее часто из антибактериальных препаратов применяли амоксициллин (Флемоксин солютаб). Отмечается низкая частота назначения по МНН, сохраняется приверженность врачей к назначению ЛС по торговым наименованиям. Показатель назначения инъекционных препаратов снизился с $3 \pm 0,53\%$ в 2004 г. (ампициллин + оксациллин, линкомицин, цефазолин) до $2 \pm 0,54\%$ в 2007 г. (цефазолин), хотя различие между данными показателями не было статистически значимым ($t = 1,32$; $p > 0,05$) (табл. 4).

Ограничительный список в виде Перечня жизненнонеобходимых и важнейших лекарственных средств в 2004–2006 гг. не применялся, в 2007 г. его применение находит отражение в деятельности врачей-педиатров, тем не менее иногда допускаются случаи выписки препаратов, не включенных в Перечень. В 2007 г. не зафиксировано случаев назначения ко-тримоксазола, Диоксилина, ампициллина + оксациллина, линкомицина, аминофиллина, нимесулида; сохраняются единичные случаи назначения без показаний цефиксима, ацетилцистеина, иммуномодуляторов с недоказанной эффективностью.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что для повышения качества и доступности первичной медицинской помощи детям важно оптимизировать лекарственное обеспечение пациентов. Непременным условием успеха данного мероприятия является активное внедрение в деятельность амбулаторной педиатрии службы клинической фармакологии, что позволит:

- оптимизировать закупочную политику ЛПУ и рационализировать использование медикаментов в дневных стационарах детских поликлиник в строгом соответствии с формулярной системой и на основании данных регулярно проводимого ABC/VEN-анализа;
- широко использовать индикаторы ВОЗ для обоснованного назначения ЛС и воздействия на нерациональные варианты их применения;
- обеспечить контроль над соблюдением обоснованности назначения и выписки медикаментов федеральным льготникам;
- повысить знания врачей-педиатров первичного звена в вопросах рациональной фармакотерапии до уровня компетентности на основе непрерывного профессионального образования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аналитический обзор по результатам оценки рациональности использования лекарственных средств и расхода бюджетных средств на лекарственное обеспечение в медицинских учреждениях Республики Татарстан, проведенной по методологии ABC/VEN-анализа. — Казань: Медицина, 2006. — С. 20.
2. Воробьев П.А. Методические рекомендации: проведение фармакоэкономического анализа потребления лекарственных средств при дополнительном лекарственном обеспечении в системе ОМС. — М., 2007. — С. 30.
3. Нургожин Т.С., Ведерникова О.О., Кучаева А.В. и др. К вопросу об использовании ABC- и VEN-анализов в научных исследованиях и практическом здравоохранении // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — № 5. — С. 21–25.
4. Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals SECOND EDITION by Jonathan D. Quick,

Таблица 4. Результаты экспертизы качества фармакотерапии неосложненных форм ОРВИ в детской городской поликлинике № 9 г. Казани в 2004–2007 гг.

Показатели	2004 г.	2007 г.
Количество лекарственных средств на один случай заболевания	$3,49 \pm 0,036^*$	$2,62 \pm 0,037^*$
Удельный вес случаев полипрагмазии, %	$15 \pm 1,10^*$	$3 \pm 0,65^*$
Удельный вес случаев назначения антибактериальных препаратов, %	$48 \pm 1,54^*$	$19 \pm 1,50^*$
Показатель назначения инъекционных препаратов, %	$3 \pm 0,53$	$2 \pm 0,54$

Примечание:

* — $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение службы клинической фармакологии в городскую детскую поликлинику позволило за 4 года повысить рациональность использования ЛС: возросла доля затрат бюджетных средств на жизненно необходимые ЛС (группа «V») с 16 до 54%, уменьшилась доля затрат на второстепенные средства (группа «N») с 15 до 7%.
2. Внедрение службы клинической фармакологии в детскую городскую поликлинику улучшило индикаторы качества фармакотерапии ОРВИ: основной индикатор качества — количество ЛС на один случай заболевания, отражающий степень лекарственной нагрузки, — снизился с 3,5 до 2,6.
3. Внедрение службы клинической фармакологии позволило:
 - с помощью методов изучения обеспечения и потребления ЛС выявить недостатки в закупочной политике и проводимой фармакотерапии;
 - выработать меры по оптимизации лекарственного обеспечения и лекарственной терапии;
 - повысить эффективность расходования бюджетных средств, затрачиваемых на закупку ЛС и улучшить качество оказываемой лекарственной помощи.

Management Sciences for Health, and World Health Organization, Kumarian Publishers. — 2 Rev Sub edition (April 1997). — P. 629–638.

5. Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals SECOND EDITION by Jonathan D. Quick, Management Sciences for Health, and World Health Organization, Kumarian Publishers. — 2 Rev Sub edition (April 1997). — P. 430–450.

6. Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А., Хазиахметова В.Н. и др. Аналитический обзор по результатам оценки рациональности использования лекарственных средств в медицинских учреждениях Республики Татарстан, проведенный с использованием Индикаторов назначения лекарственных средств, рекомендованных ВОЗ. — Казань, 2002; Компедиум, 2005. — С. 41.

7. Essentials of Pharmacoeconomics by Karen Rascati. — Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — P. 35–45.

Ю.Л. Солдатский

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Заболевания гортани

АВТОР ЗАВЕРШАЕТ СЕРИЮ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ — ЛАРИНГИТ, РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ, А ТАКЖЕ ПРИОБРЕТЕННЫЕ СТЕНОЗЫ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЯЕТСЯ ПРОБЛЕМАМ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННОЙ АППАРАТУРЫ И ВЫБОРА АДЕКВАТНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ БОЛЬНЫХ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКИЙ ЛАРИНГИТ, РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ, ПРИОБРЕТЕННЫЕ СТЕНОЗЫ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

28



Ведущий рубрики:

Солдатский Юрий Львович,

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник Научной
группы НИЦ при кафедре болезней уха,
горла и носа ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 107014, Москва,

ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3,

тел. (495) 268-83-26

Статья поступила 10.12.2007 г.,

принята к печати 07.04.2008 г.

Хронический ларингит является одним из наиболее распространенных заболеваний гортани среди различных возрастных групп. К развитию хронического ларингита приводит множество причин: повторные или недолеченные острые ларингиты; длительные голосовые нагрузки; частые простудные заболевания; длительное дыхание через рот; длительный сухой кашель и др.

Основным клиническим симптомом хронического ларингита является дисфония, степень выраженности которой варьирует от небольшой охриплости, появляющейся после голосовой нагрузки, до афонии. Кроме того, больные предъявляют жалобы на кашель, интенсивность которого зависит от количества мокроты, ощущение инородного тела или раздражения в области гортани. Общее состояние больного, дыхание не нарушены.

Клинически выделяют три основные формы хронического ларингита: катаральный, гипертрофический и атрофический.

Хронический катаральный ларингит является наиболее легкой формой заболевания. Клинически проявляется стойкой охриплостью и навязчивым кашлем с выделением вязкой слизистой мокроты, особенно по утрам. Степень выраженности охриплости в течение суток может изменяться, вплоть до афонии. При эндоскопии обнаруживают гиперемию слизистой оболочки всех отделов гортани, инфильтрацию или отек голосовых складок, на поверхности голосовых складок или в межчерпаловидной области — скопления слизи.

Лечение включает голосовой, пищевой режим, устранение вредного воздействия пыли. Показаны теплые щелочные, масляные (персиковое, абрикосовое, ментоловое масла) ингаляции. При обострении заболевания дополнительно применяют аэрозоли антибиотиков. Детям старшего возраста производят вливания в гортань растворов антибиотиков, масел при помощи специального гортанного шприца. **Детям младшего возраста внутригортанные инсуффляции противопоказаны из-за возможности развития ларингоспазма и асфиксии.** Вливание в

Окончание. Начало в журнале «Педиатрическая фармакология» 2007, Т. 4, № 6.

Yu.L. Soldatsky

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Larynx diseases

THE AUTHOR COMPLETES A SERIES OF PUBLICATIONS DEVOTED TO THE PATHOLOGY OF THE UPPER RESPIRATORY PASSAGES AMONG CHILDREN. THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE CHRONIC PATHOLOGY OF LARYNX AND TRACHEA — LARYNGITIS, RELAPSING RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS, AS WELL AS ACQUIRED LARYNGOSTENOSIS AND SCABBARD TRACHEAE. SPECIAL ATTENTION IS GIVEN TO THE PROBLEMS OF THE MODERN DIAGNOSTICS ASSISTED BY THE UP-TO-DATE EQUIPMENT AND CHOICE OF THE ADEQUATE TACTICS FOR THE TREATMENT OF SUCH PATIENTS.

KEY WORDS: CHRONIC LARYNGITIS, RELAPSING RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS, ACQUIRED LARYNGOSTENOSIS AND SCABBARD TRACHEAE, DIAGNOSTICS, TREATMENT.

гортань производят при фонации звука «и... и... и...», при этом лекарственный препарат попадает на голосовые складки и при возникающем рефлекторном кашле разбрызгивается в полости гортани.

Хронический гиперпластический (гипертрофический) ларингит может быть как диффузным, так и ограниченным (узелки голосовых складок [певческие узелки, узелки «крикунов»]) (рис. 1). При диффузной форме слизистая оболочка гортани равномерно утолщается, наиболее заметно — в области голосовых складок; при эндоскопии слизистая оболочка серого или красновато-серого цвета; выявляется выраженная инъеция сосудов. Голосовые складки могут быть прикрыты вестибулярными. Увеличение размеров голосовых складок, утолщение их свободного края приводят к стойкой охриплости

Узелки голосовых складок формируются вследствие сильного смыкания голосовых складок на границе их передней и средней трети при интенсивной голосовой нагрузке. Приблизительно у 2/3 больных они двусторонние, у остальных — локализируются с одной стороны. Узелки развиваются постепенно: вначале появляется локальная гиперемия свободного края голосовой складки и расширение сосудов подслизистого слоя; затем края голосовых складок утолщаются и набухают («мягкие узелки»); в последующем развивается узелок из фибринозной ткани («твердые узелки»). Размер узелков варьирует от мельчайших до 2 мм в диаметре. Степень охриплости зависит от размера узелков: маленькие узелки могут протекать бессимптомно, при больших узелках образуются щель между голосовыми складками, что приводит к выраженной охриплости.

Лечение включает голосовой и пищевой режим, щелочные, масляные ингаляции, ингаляции кортикостероидных препаратов. «Мягкие» узелки голосовых складок удалять не рекомендуется, т.к. при соблюдении голосового режима они самостоятельно рассасываются. «Твердые» узелки у детей старшего возраста удаляют под наркозом на толщину эпителиального покрова под контролем микроларингоскопии при помощи микроинструментов или лазера.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) [ювенильный респираторный папилломатоз; папилломатоз гортани] — наиболее распространенная доброкачественная опухоль гортани. В детском возрасте заболевание может привести к асфиксии в связи с бурным ростом, частым рецидивированием и локализацией в самом узком месте дыхательных путей.

РРП может возникнуть в любом возрасте, однако начальные признаки заболевания у 87% больных развиваются в течение первых 5 лет жизни. Отечественная статистика не располагает достоверными сведениями относительно распространенности РРП. Однако, по данным национальной медицинской службы США, в этой стране ежегодно регистрируется приблизительно 2 350 новых случаев заболевания у детей (0,6–4,3 на 100 тыс. населения) и 3 600 случаев — у взрослых (1,6–3,8 на 100 тыс. населения) [1].

Этиологическим фактором развития папилломатоза кожи и слизистых оболочек является вирус папилломы человека (ВПЧ), обычно 11-го и/или 6-го типа [2]. Первым симптомом заболевания является постепенно нарастающая (вплоть до афонии) охриплость. Без эндоскопического осмотра гортани первые симптомы заболевания, особенно у детей младшего возраста, могут ошибочно принимать за проявления острого ларингита; детям назначаются различные физиотерапевтические процедуры на область гортани, что ведет к быстрому прогрессированию симптомов. Нарушение дыхания является вторым симптомом заболевания и возникает на фоне уже имеющейся охриплости различной степени выраженности. Явления дыхательного стеноза имеют тенденцию к усилению; при неоказании своевременной помощи они могут про-

Рис. 1. Узелки голосовых складок. Эндофотография гортани во время эндоскопии под наркозом



Рис. 2. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. Папилломы суживают просвет голосовой щели на 2/3. Эндофотография гортани во время эндоскопии под наркозом



грессировать вплоть до асфиксии. Чем меньше возраст ребенка, тем быстрее нарастают симптомы дыхательного стеноза, что связано с возрастными размерами гортани. Значительно реже отмечают персистирующий кашель или повторные респираторные инфекции. Временной интервал между появлением симптомов папилломатоза и его диагностикой разнообразен и может составлять месяцы, а иногда и годы, что зависит как от скорости роста папиллом, так и от возраста больного и опыта врачей.

Диагноз РРП в подавляющем большинстве случаев не вызывает затруднения. «Золотым стандартом» диагностики являются эндоскопия дыхательных путей при помощи фиброволоконной оптики и прямая микроларингоскопия под наркозом, позволяющие дифференцировать РРП от других заболеваний уже на первых этапах заболевания у больных любого возраста, разумеется, с последующей гистологической верификацией диагноза. При эндоскопии папилломы бледно-розового цвета, иногда — с сероватым оттенком с типичной неровной мелкозернистой или мелкодольчатой поверхностью, напоминающей тутовую ягоду, кисть винограда или петушиный гребень (рис. 2). Обычно папилломы имеют широкое основание, однако в ряде случаев растут конгломератом «на ножке»; в последнем случае возможно их бал-

лотирование, вызывающее пароксизмы кашля. Наиболее частой первичной локализацией папиллом гортани является область комиссуры и передней трети голосовых складок. На более поздних этапах заболевания папилломы могут распространяться на все отделы гортани, в том числе поражая надгортанник, черпаловидные хрящи, подскладочный отдел. Распространению папиллом в нижележащие отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса, частые хирургические вмешательства, длительность заболевания; однако основной причиной папилломатоза трахеи, бронхов и легких является трахеотомия.

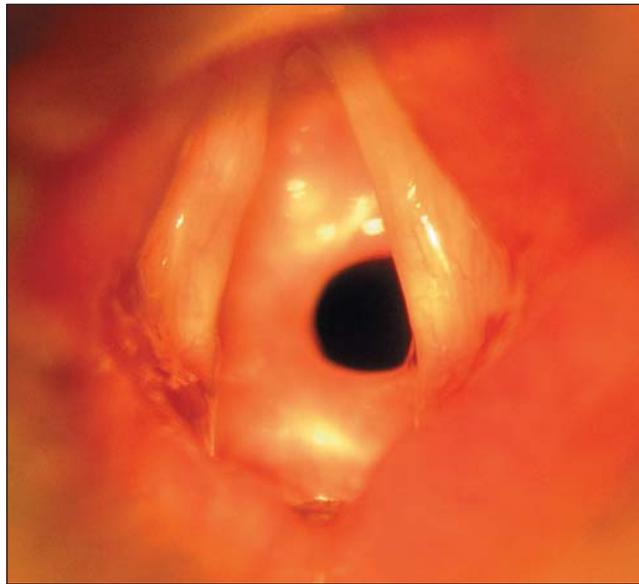
До настоящего времени не найдено радикального патогенетического метода лечения респираторного папилломатоза. Предложено свыше 50 разнообразных методик, но они эффективны не во всех случаях и имеют определенные недостатки. Принципиально методы лечения РПП можно разделить на две основные группы: хирургическое устранение папиллом и противорецидивная терапия; причем на практике у большинства больных применяется комплексное лечение РПП наряду с хирургическими, включающее те или иные противорецидивные методы.

Хирургическое устранение папиллом производят под наркозом: под контролем прямой ларингоскопии с использованием операционного микроскопа или ригидной оптики папилломы удаляют гортанными щипцами и/или хирургическим лазером. Противорецидивные методы лечения включают ингаляции проспирина; использование рекомбинантных интерферонов и индукторов синтеза интерферона; препараты индол-3-карбинола и др. Эффективность различных методик лечения, используемых как в виде монотерапии, так и в различных сочетаниях, составляет 50–70%.

Приобретенные гортанотрахеальные стенозы — сужение просвета дыхательных путей, которое может локализоваться в вестибулярном отделе гортани, на уровне голосовых складок, подскладочном отделе или в трахее и бывает как изолированным, так и сочетанным (на разных уровнях). Широко распространенный термин «подскладочный стеноз» часто используется (не всегда правомочно) как термин, описывающий стеноз любого отдела дыхательных путей. Это обстоятельство обусловлено тем, что рубцовое сужение наиболее часто локализуется в нижнем отделе гортани (уровень перстневидного хряща) (рис. 3). «Классическими» локализациями рубцового стеноза трахеи являются уровень трахеостомы, надувной манжетки и конца трахеотомической трубки.

Основной причиной приобретенных гортанотрахеальных стенозов является интубация трахеи (до 85–90% больных), проводимая по поводу острого стенозирующего ларинготрахеобронхита, черепно-мозговой травмы, операций и иных экстремальных ситуаций, требующих реанимационных мероприятий и искусственной вентиляции легких. **Приобретенный стеноз гортани и трахеи должен быть заподозрен в случае возникновения симптомов дыхательной обструкции после проведения любых типов вмешательств, требующих даже кратковременной интубации.** Повреждение тканей при интубации возникает в случае превышения давления интубационной трубки над капиллярным давлением в тканях гортани и трахеи, что вызывает ишемию с последующим развитием воспаления, отека, изъязвления слизистой оболочки и дальнейшим развитием хондроперихондрита и некроза. Ишемия возникает при использовании неадекватного раз-

Рис. 3. Концентрический рубец в подскладочном отделе гортани. Эндософотграфия гортани во время эндоскопии под наркозом



мера интубационных и трахеотомических трубок, металлических и ригидных пластмассовых трахеотомических трубок, перераздувании манжеты интубационной или трахеотомической трубки.

Рентгенография гортани и трахеи в прямой и боковой проекциях позволяет определить основные анатомические структуры гортани, наличие воздушного столба и его возможную деформацию за счет патологического процесса. Фиброларингоскопия позволяет детально осмотреть все отделы гортани и трахеи. Ее можно выполнять как в процессе пред- и послеоперационного обследования, так и во время операции. «Золотым стандартом» в диагностике стеноза гортани и трахеи является прямая микроларингоскопия и трахеобронхоскопия с использованием операционного микроскопа и оптических трубок, позволяющие точно оценить протяженность и степень стеноза, его характер и локализацию. Однако при эндоскопическом осмотре не всегда возможно определить протяженность стеноза, поэтому наиболее объективным при предоперационном обследовании является сочетание рентгенографического и эндоскопического методов исследования.

Протяженность зоны стеноза и степень сужения просвета дыхательных путей влияют как на выбор метода лечения, так и на его эффективность. **В случае сочетанного рубцового стеноза различных участков дыхательных путей (например — гортани и трахеи) лечение необходимо начинать с нижележащего отдела.** Стеноз I–II степени протяженностью до 1–1,5 см целесообразно устранять эндоскопически; при более выраженных и протяженных стенозах перспективнее использование операций наружным доступом. При этом если при стенозах гортани I–II степени удается деканюлировать до 100% больных, то при атрезии просвета эффективность лечения снижается до 65–75% деканюлированных больных (в том числе и после повторных операций); кроме того, чем короче стенозированный участок дыхательных путей, тем лучше результаты лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Derkay C.S. Task force in recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — V. 121, № 12. — P. 1386–1391.
2. Овчинников Ю.М., Киселев В.И., Солдатский Ю.Л. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние

на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 2004. — № 3. — С. 29–33.

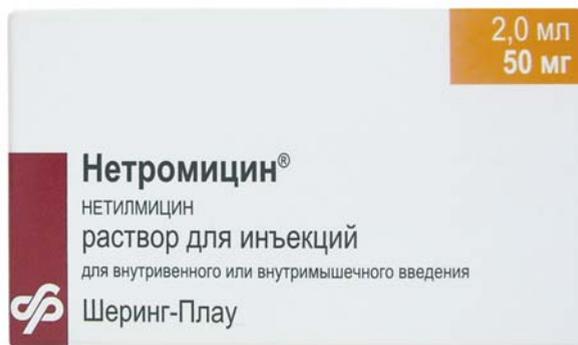
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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-лактамы 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; инфекции 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 нейро- и/или нефротоксическим 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 натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребности 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 VI 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. Страчунского, 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-Плау Централ Ист АГ

119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс (495) 916-70-94

 Шеринг-Плау

SP-PR-NET-14-10/07

S.H. Murch¹, Л.С. Намазова², Т.Э. Боровик²

¹ Медицинская школа Warwick, Университет Warwick, Coventry, Великобритания

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность смесей, основанных на аминокислотах, в облегчении симптомов аллергии к коровьему молоку: систематический обзор

В ПРЕДСТАВЛЕННОМ СИСТЕМАТИЧЕСКОМ ОБЗОРЕ АВТОРЫ ОЦЕНИЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СМЕСЕЙ, ОСНОВАННЫХ НА АМИНОКИСЛОТАХ, У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО. ИССЛЕДОВАЛИСЬ ЭЛЕКТРОННЫЕ И БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ БАЗЫ ДАННЫХ. В ОБРАБОТКУ ВКЛЮЧАЛИСЬ ПАЦИЕНТЫ ЛЮБОГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО ИЛИ СХОДНЫМИ СИМПТОМАМИ. ЗАДАЧЕЙ БЫЛО СРАВНИТЬ СМЕСИ, ОСНОВАННЫЕ НА АМИНОКИСЛОТАХ, С ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННЫМИ СМЕСЯМИ, СОЕВЫМИ СМЕСЯМИ И КОРОВЬИМ МОЛОКОМ/СМЕСЯМИ НА ОСНОВЕ КОРОВЬЕГО МОЛОКА. ПОКАЗАНО, ЧТО У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ИЛИ ПОДОЗРЕВАЕМОЙ АЛЛЕРГИЕЙ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СМЕСЕЙ, ОСНОВАННЫХ НА АМИНОКИСЛОТАХ, ЯВЛЯЕТСЯ БЕЗОПАСНЫМ И ЭФФЕКТИВНЫМ. ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, СРАВНИВАЮЩИЕ СМЕСИ, ОСНОВАННЫЕ НА АМИНОКИСЛОТАХ, С ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННЫМИ СМЕСЯМИ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ О ТОМ, ЧТО ОБА ВИДА СМЕСЕЙ ОДИНАКОВО ЭФФЕКТИВНО УМЕНЬШАЮТ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО В ПОДТВЕРЖДЕННЫХ ИЛИ ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ СЛУЧАЯХ АЛЛЕРГИИ. ЭТОТ ОБЗОР ПОКАЗЫВАЕТ КЛИНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ КАК НА ОТДЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ, ТАК И НА РОСТ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО, КОТОРЫЕ НЕ ПЕРЕНОСЯТ ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННЫЕ СМЕСИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СМЕСИ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ, АЛЛЕРГИЯ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ, ВЫСОКО ГИДРОЛИЗОВАННЫЕ СМЕСИ, СОЕВЫЕ СМЕСИ, СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР.

32

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по науке —
директор НИИ профилактической
педиатрии и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92
Статья поступила 08.02.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Сегодня, когда педиатры произносят слово лечебное питание, то непременно представляют себе образ бедного голодного младенца, которому «матери-ехидны» никак не могут организовать рациональное вскармливание, и он целыми днями плачет от голода и совсем не прибавляет в весе. Но это, безусловно, совершенно не так. И термин «лечебное питание» — гораздо более широкое понятие, чем просто рациональное вскармливание новорожденного. Когда мы говорим о лечебном питании, то имеем в виду питание и пациентов с различными метаболическими болезнями (фенилкетонурией, лейцинозом и др.), и тяжелых стационарных больных после различных хирургических вмешательств или с онкологическими болезнями, и детей с трудно поддающимися лечению состояниями, например, с непереносимостью белков коровьего молока. Надо

S.H. Murch¹, L.S. Namazova², T.E. Borovik²

¹ Warwick Medical School, The University of Warwick,
Coventry, UK

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

Efficiency of the aminoacid-based mixtures in bringing relief for the symptoms of the cow's milk protein allergy: systematic review

IN THE GIVEN SYSTEMATIC REVIEW, THE AUTHORS EVALUATED THE EFFICIENCY OF THE AMINOACID-BASED MIXTURES AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM THE COW'S MILK PROTEIN ALLERGY. THEY HAVE STUDIED THE ELECTRONIC AND BIBLIOGRAPHIC DATABASES. THE RESEARCHERS ACCOUNTED FOR THE PATIENTS OF ANY AGE, SUFFERING FROM THE COW'S MILK PROTEIN ALLERGY OR SIMILAR SYMPTOMS. THE TASK WAS TO COMPARE THE AMINOACID-BASED MIXTURES WITH HIGHLY HYDROLYZED MIXTURES, SOY MIXTURES AND COW'S MILK/COW'S MILK-BASED MIXTURES. THEY SHOWED THAT THE USE OF THE AMINOACID-BASED MIXTURES IS SAFE AND EFFICIENT AMONG THE INFANTS WITH THE CONFIRMED OR SUSPECTED COW'S MILK PROTEIN ALLERGY. THE DATA OF THE RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES, COMPARING AMINOACID-BASED MIXTURES WITH HIGHLY HYDROLYZED MIXTURES, WITNESSES THAT BOTH TYPES OF MIXTURES ARE EQUALLY EFFICIENT IN REDUCING THE SYMPTOMS OF THE COW'S MILK PROTEIN ALLERGY IN THE CONFIRMED OR ALLEGED ALLERGY CASES. THIS REVIEW DEMONSTRATES THE CLINICAL IMPACT OF THE AMINOACID-BASED MIXTURES BOTH UPON CERTAIN SYMPTOMS AND GROWTH OF THE INFANTS AND CHILDREN WITH THE COW'S MILK PROTEIN ALLERGY, WHO HAVE ZERO TOLERANCE TOWARDS THE HIGHLY HYDROLYZED MIXTURES.

KEY WORDS: AMINOACID-BASED MIXTURES, COW'S MILK PROTEIN ALLERGY, HIGHLY HYDROLYZED MIXTURES, SOY MIXTURES, SYSTEMATIC REVIEW.

сказать, что уникальные возможности по лечебному питанию совершенно различных групп пациентов демонстрируют сегодня продукты компании Nutricia — этой своего рода Академии питания сегодняшнего мира.

Аллергия к коровьему молоку (АКМ), иммунологически обусловленная непереносимость молочного белка, вызывающая неблагоприятные клинические реакции, — одна из наиболее частых форм пищевой аллергии у детей, поражающая 2–3% младенцев и детей раннего возраста [1]. В большом когортном исследовании использовался математический анализ для идентификации группы пациентов с общими симптомами АКМ [2]. Анализ симптомов при приеме и исключении молока выявил, что пациенты могут быть разделены на три группы. Для первой из них характерно появление симптомов в пределах от нескольких минут до 1 ч после употребления небольших объемов коровьего молока (реакции немедленного типа, связанные с IgE-опосредованной сенсibilизацией). К промежуточному типу реакций относится развитие тошноты и/или поноса вскоре после употребления умеренных количеств молока. Поздние реакции, обычно обусловленные Т клеточными, а не IgE-опосредуемыми реакциями, развиваются спустя, по крайней мере, 12 ч, а иногда несколько дней, вслед за употреблением нормального объема коровьего молока [1–4]. Европейская академия аллергологии и Группа клинической иммунологии рассматривают эти клинические проявления непереносимости белка коровьего молока как АКМ [5].

В исследовании, проведенном австралийскими учеными, показано, что более половины младенцев с АКМ имеют сопутствующую гиперчувствительность к отдельным видам пищи, включая яйца, арахис и орехи, то есть так называемую олиго-пищевую аллергию [6]. В таких случаях кожные проявления типа крапивницы и атопического дерматита (АтД) имеют до 50% детей, в то время как желудочно-кишечные (GI) и респираторные симптомы — 56% и 20–30% пациентов соответственно [7]. В более серьезных случаях АКМ может быть связана с гиперчувствительностью к многочисленным пищевым белкам, включая высоко гидролизованные смеси (eHF), соевое молоко, коровье молоко, пшеницу, яйца, арахис, орехи, мясо, зерновые и овощи, когда имеет место «поливалентная пищевая белковая непереносимость» или синдром поливалентной пищевой аллергии [6, 8]. У таких пациентов молоко может быть одним из множества продуктов, вызывающих реакции гиперчувствительности, проявляющиеся колопроктитами, энтероколитами, энтеропатиями, рефлюкс-эзофагитами, АтД или кишечными коликами [8–10]. Описаны значимые задержки в росте и развитии ребенка в результате поздней диагностики или неадекватного лечения АКМ [11]. Возможно серьезное отрицательное эмоциональное влияние пищевой аллергии у детей на всю семью или на ухаживающих за ребенком лиц [12]. В то же время, возможно, что исследователи описывают более серьезные случаи, чем наблюдаются в целом в обществе, так как в случае простой моносенсibilизации к коровьему молоку родители таких пациентов могут не обращаться к врачам [6–8].

Доступно множество альтернатив коровьему молоку и основанным на молоке детским смесям, включая соевые (SF), высоко гидролизованные (eHF) и аминокислотные смеси (AAF). Все они соответствуют нутритивным потребностям грудного ребенка [13]. Хотя в Европе и Соединенных Штатах были разработаны руководства, обсуждающие доступные типы альтернативных смесей, роль каждой смеси в лечении младенцев с разными формами АКМ остается неясной [14–15]. Кроме того, не было попыток провести систематический анализ литературы, сравнивающей относительные достоинства каждого типа смеси в лечении АКМ.

Цель этого систематического обзора — сравнить эффективность аминокислотных смесей с высоко гидролизованными и соевыми смесями и смесями на основе коровьего молока в лечении аллергии на коровье молоко. Были проанализированы результаты исследований, спроектированных в соответствии с требованиями специально разработанной методологии.

МЕТОДЫ

Идентификация и поиск исследований

Этот обзор был спланирован, проведен и опубликован согласно известным руководствам [16–19]. Организационная диаграмма (рис.) иллюстрирует принцип предпринятых процессов. Потенциально важные исследования определялись с помощью электронных баз данных, доступных на 26 июля 2004 г. и 9 августа 2004 г. [20–25]. Использовались следующие условия поиска: aminoacid*, elemental, formula*, diet, allerg*, sensitiv*, cow*, intolera*, milk. Библиография проверялась и отбиралась для последующего анализа.

Исследования считались имеющими право на включение в обзор, если они соответствовали заранее определенным требованиям включения и критериям исключения (табл.). Не устанавливалось никаких ограничений на исследования в отношении года публикации, языка (если был доступный английский перевод) и источника. Были включены следующие типы исследований (указаны в порядке приоритета):

- рандомизированные контролируемые исследования (РКИ);
- нерандомизированные контролируемые исследования (КИ);
- сравнительные клинические исследования (КИ);
- отдельные наблюдения, то есть когорты или описания клинических случаев (КС).

Любые исследования, не соответствовавшие критериям включения, указанным в табл., исключались из обзора. Вслед за идентификацией потенциально важных исследований, основанной на названии и реферате, заказывался полный текст, оцениваемый одним исследователем; затем второй исследователь проверял принятое решение о включении или исключении. Заранее определенные сведения характеристик исследования и полученных данных и позволяющая анализировать исследования различного дизайна. Интересующие результаты записывались, основываясь на определениях, предлагаемых оригинальными авторами каждого исследования (табл.).

Рис. Итог этапов методологии анализа и процесса систематического обзора

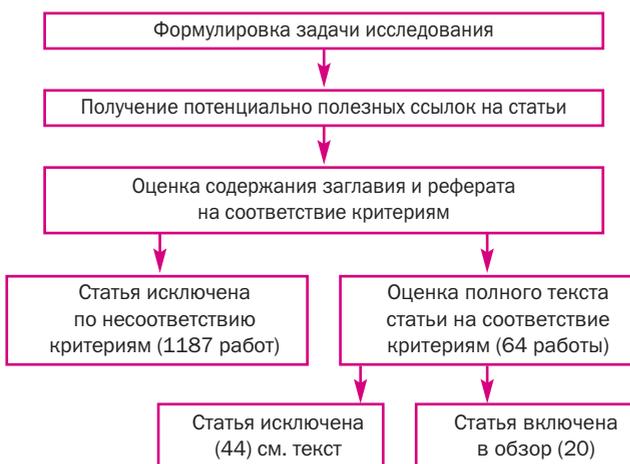


Таблица. Критерии для включения исследований в систематический обзор

Критерий отбора	Критерии включения	Критерии исключения
Популяция	<ul style="list-style-type: none"> • Все исследования людей • Все пациенты, любого возраста • Любой пищевой статус • Доказанная аллергия к коровьему молоку (подтвержденный диагноз DBPCFC, SPT) • Подозрение на аллергию к коровьему молоку (диагноз не определен, например, указана только непереносимость/неблагоприятная реакция на коровье молоко, поливалентная пищевая аллергия, включая коровье молоко) • Реакции немедленного и замедленного типа на коровье молоко (IgE-связанный и не связанный) 	Данные животных моделей
Вмешательство	<ul style="list-style-type: none"> • Все исследования, использовавшие смеси на основе аминокислот (100% аминокислоты) • Введение пероральное или зондовое • Сравнительные исследования аминокислотных и соевых и/или гидролизных смесей и/или коровьего молока (смесей на его основе) 	—
Оценка исхода	<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечные симптомы (например, диарея, кровь в стуле, тошнота, рвота) • Кожные симптомы (например, экзема, атопический дерматит, крапивница) • Респираторные симптомы (например, кашель, насморк) • Поведенческие симптомы (например, раздражительность/дистресс, отказ от пищи) • Рост 	—

Примечание:

DBPCFC — двойной слепой плацебо-контролируемый метод;

SPT — скарификационный тест.

Оценка качества включенных исследований

Исследования оценивались с использованием двух шкал и затем проверялись вторым исследователем и независимой экспертизой (Abacus International, UK). Использованы:

◆ «Шкала оценки качества достоверности» [26]: шкала из шести показателей была адаптирована и использовалась для оценки отдельных исследований, включенных в обзор. Наивысшую оценку (1 балл) получали РКИ, самую низкую (6 баллов) — исследования, достоверность которых была неадекватной из-за методологических проблем или где были явные конфликты достоверности.

◆ Оценка Jadad [27]: это оценка качества отчета РКИ. Лучшую оценку (5 баллов) получают только хорошо проведенные РКИ с требуемым описанием рандомизации, двойного слепого контроля и пропусков. Самая низкая возможная оценка на этой шкале — 0 баллов, хотя исследования с оценками ниже 3 баллов могут считаться плохо описанными.

◆ Статистика. Для запланированного мета-анализа был выбран метод Вульфа (Woolf [28]), позволяющий вычислить среднее взвешенное регистрационного коэффициента различия для каждого исследования, с последующей оценкой результатов лечения по модели фиксированных эффектов, с гетерогенностью, исследованной методом Mantel-Haenszel [29]. Была сделана попытка объединить количественные результаты аллергологических тестов и результатов измерения роста в пул, но из-за противоречивых результатов в отчетах и ограниченного числа сравнимых исследований мета-анализ оказался невозможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Часть 1: идентификация исследований

В общей сложности используемая стратегия поиска обнаружила 1251 исследование (рис.). Руководствуясь оценкой названия и реферата, 64 документа сочтены потенциально важными и были получены полностью. На основе

анализа полного текста выявлено 20 работ, соответствующих критериям включения [8, 10, 30–47]. Оставшиеся 44 исследования были исключены из-за отсутствия оригинальных экспериментальных данных, например, обзоры ($n = 3$; [48–50]) и сообщения об отсутствии важных результатов ($n = 5$; [51–55]); отсутствия вмешательства в питание ($n = 4$; [56–59]); использования неподходящего пищевого вмешательства ($n = 14$; [6, 12, 59–70]); использования неподходящих субъектов ($n = 10$; [71–80]); или поскольку они были дубликатами уже отобранных для включения работ ($n = 8$; [81–88]).

Выявлены следующие подходящие исследования:

- РКИ: $n = 6$; [8, 10, 33–35, 44];
- КИ: $n = 7$; [30–32, 36–38, 42];
- ОС: $n = 7$; [39–41, 43, 45–47].

Обследованная популяция состояла исключительно из детей от 2 дней до 12 лет. Диагноз АКМ был подтвержден в 10 сообщениях: четыре РИК [10, 33–35] и шесть не РИК [39–41, 43, 46, 47]. Десять других исследований включали больных с подозрением на АКМ: два РИК [8, 30], и восемь не РИК [31, 32, 36–38, 42, 44, 45]. У больных подозревали АКМ, если не было указано, использован ли международнодопустимый метод диагноза [например, двойной слепой плацебо контролируемый метод замены питания (DBPCFC)].

Сравнение аминокислотных смесей

с глубоко гидролизированными смесями ($n = 16$)

1) РКИ ($n = 6$)

- а) Сравнения один к одному: в трех РКИ, младенцам давались ААФ или eHF на период длительностью 6–9 месяцев [33, 34, 44].
- б) Перекрестные сравнения: в трех РКИ, больные получали только одним открытым или двойным слепым метьордом eHF и ААФ [8, 10, 35]. В двух из этих РКИ, некоторые пациенты для сравнения также получали смеси на основе коровьего молока или сои. [8, 10].

- 2) КИ ($n = 5$). Было использовано пять КИ, имеющих право для анализа [31, 32, 36–38]. В одном исследовании [36] включены некоторые пациенты, которые также описаны в другом КИ [37], но, учитывая, что были зарегистрированы разные результаты, использовали оба исследования.
- 3) ОН ($n = 5$). Пять сообщений о случаях, сравнивавших ААФ с еНФ у младенцев с непереносимостью еНФ, затем леченных ААФ [39, 43, 45–47].

Сравнение аминокислотных смесей со смесями на основе сои ($n = 6$)

- 1) РКИ ($n = 2$)
 - a) Сравнения один к одному: исследований нет.
 - b) Перекрестные сравнения. Использовано два перекрестных РКИ [8, 35].
- 2) КИ ($n = 2$). Включено два КИ соевых смесей перед лечением ААФ [32, 36].
- 3) ОН ($n = 2$). Два ОС младенцев с непереносимостью еНФ и SF, впоследствии леченных ААФ [43, 45].

Сравнение аминокислотных смесей со смесями на основе коровьего молока ($n = 6$)

- 1) РИК ($n = 2$)
 - a) Сравнения один к одному: исследований нет.
 - b) Перекрестные сравнения. Использовано два перекрестных РКИ коровьего молока или молочных смесей по сравнению с ААФ и с еНФ [8, 10].
- 2) КИ ($n = 2$). Два КИ сравнивали результаты терапии коровьим молоком или смесями на его основе с ААФ [30, 42].
- 3) ОН ($n = 2$). Два ОС описывали младенцев с непереносимостью коровьего молока или смесей на его основе, впоследствии леченных ААФ [40, 41].

Оценка качества включенных исследований

По «Шкале оценки качества достоверности» шесть РКИ [8, 10, 33–35, 44] получили высшую оценку 1 балл. Семь КИ [30–32, 36–38, 42] получили по 4 балла и семь ОС [39–41, 43, 45–47] — по 5 баллов.

При использовании шкалы Jadad [27], три РИК [8, 10, 44] получили высшую оценку в 5 баллов; остальные получили 4 [35], 3 [34] и 2 [33] балла. Методология трех из шести РКИ были слабо описана в отношении методов рандомизации, двойного слепого контроля и записи пропусков данных [33–35].

Часть 2: клинические результаты

Смеси на основе аминокислот и гидролизаты

- 1) РКИ [8, 10, 33–35, 44]
 - a) Сравнения один к одному [33, 34, 44]. Два РКИ включали младенцев с подтвержденным АКМ и АтД в возрасте около 6 месяцев [33, 34]. Третье демонстрировало детей первых месяцев жизни с подозрением на АКМ и желудочно-кишечной симптоматикой [44]. Во всех трех РКИ улучшение диспептической и кожной симптоматики происходило после лечения как ААФ, так и еНФ, при этом не было обнаружено никаких значимых различий. В двух РКИ младенцев с АтД и АКМ прием как ААФ, так и еНФ, значительно уменьшал оценки SCORAD после 8 месяцев лечения, со значимым уменьшением в сыворотке IgE [33, 34]. РКИ детей с диспептическими нарушениями выявило значимое увеличение уровня плазменного альбумина, нормализовавшегося только при приеме еНФ [44]. Два РКИ младенцев с подтвержденным АКМ и АтД указывают на

значимые различия в росте детей для ААФ по сравнению с еНФ [33, 34]. В одном продемонстрировано увеличение как относительного веса, так и роста [33], в другом — только роста [34] в случае применения ААФ, но не еНФ. В отличие от этого, РКИ, включавшие детей с подозрением на АКМ с диспептическими нарушениями, сообщают об отсутствии разницы в весе и росте с возрастом и в возрастных оценках, однако увеличение веса и роста обнаружено только в группе, получавшей еНФ [44]. Все РКИ сообщают аналогичные уровни поступления энергии у лечившихся ААФ и еНФ [33, 34, 44].

- b) Перекрестные сравнения. Младенцы и дети с подтвержденным АКМ [10, 35] и младенцы с подозрением на АКМ [8] перорально получали краткосрочное пробное лечение ААФ, еНФ и другими смесями. Диспептические, респираторные и поведенческие симптомы чаще развивались при приеме еНФ по сравнению с ААФ, но эти различия не были значимыми. В одном из РКИ отмечено полное разрешение симптомов в течение 2 недель у всех пациентов, получавших ААФ [8]. В другом РКИ, у двух из 10 младенцев, получавших ААФ и у одного из 16 младенцев, получающих еНФ, развилась экзема [35]. Это исследование показало, что все альтернативные смеси вызывали значительно меньшие клинические реакции, чем коровье молоко. В третьем исследовании двое из 25 детей с АКМ, хорошо переносивших ААФ, дали реакцию на еНФ при проведении двойного слепого исследования [10].
- 2) Клинические исследования (КИ) [31, 32, 36–38]. Найдены 5 КИ (138 случаев) у пациентов (в возрасте от 3 нед до 16 мес) с непереносимостью еНФ, впоследствии леченых ААФ. Три КИ сообщили время исчезновения симптомов < 2 нед от начала приема ААФ, последовавшего за непереносимостью еНФ [31, 37, 38]. Одно КИ у младенцев с врожденным белковым энтероколитом показало, что назначение ААФ вызвало значимое уменьшение эпизодов тошноты, продолжительности плача и частоты дефекации после безуспешного лечения с помощью еНФ [31]. КИ у грудничков с устойчивыми желудочно-пищеводными симптомами и экземой, несмотря на кормление еНФ, утверждает, что лечение ААФ вызвало значимое уменьшение не относящихся к коже симптомов у 13 из 16 детей [37]. Другой анализ сообщил о 12 детях раннего возраста с тяжелой экземой, не поддававшейся лечению еНФ, но разрешившейся при приеме ААФ [32]. Два КИ младенцев со стойкими желудочно-кишечными симптомами, прошедшими на фоне приема ААФ, зарегистрировали значимое увеличение среднего веса и роста [36] или росто-весового соотношения [37]. Усиление роста отмечалось у детей с энтероколитами, вызванными пищевыми белками, не переносившими еНФ, на фоне приема ААФ, сообщается в другом КИ, со средним приростом веса 30 г/день [31].
- 3) Отдельные наблюдения (ОС) [39, 43, 45–47]. Одно наблюдение (ребенок с подтвержденной АКМ) показало исчезновение симптомов в течение 3 дней после начала лечения ААФ, после предшествующего безуспешного лечения смесями на основе гидролизатов и сои [43]. В другом наблюдении описан месячный ребенок с подтвержденным АКМ, показавший прирост веса от 3-го до 50-го перцентиля в течение 4 мес после замены частично гидролизованной смеси на ААФ [46]. В третьем представлен новорожденный с эпизодами рвоты, гастритом, отеками и задержкой роста на фоне

питания коровьим молоком, соевым молоком или eHF, но полностью восстановившимся при кормлении AAF [45]. Еще одно сообщение демонстрирует фатальную анафилаксию у одного из недоношенных близнецов, получавшего гидролизат казеина, и аллергический колит у второго близнеца, успешно леченый AAF [47]. Последнее наблюдение описывает одного ребенка с устойчивой атопической экземой на фоне приема eHF, прошедшей после перевода ребенка на AAF [39].

Смеси на основе аминокислот и смеси на основе сои

- 1) РКИ [8, 3 5]. Два краткосрочных перекрестных исследования, включавших соевые смеси [8, 35] были описаны в предыдущем разделе. В одном исследовании [8] сообщается о неблагоприятных эффектах SF, появляющихся у пациентов, не имеющих этой симптоматики на фоне AAF, в другом [35] — о положительном эффекте AAF у детей, не реагировавших на препараты сои.
- 2) КИ [32, 36]. Два КИ, включавшие SF [32, 36] были описаны в предшествующей части. В одном 12 детей 1 года жизни с тяжелой атопической экземой, не поддающейся диете смесями на основе сои, успешно лечились AAF [32]. В другом КИ 52 младенца преимущественно с желудочно-кишечной симптоматикой оказались толерантны к SF и eHF, но чувствительны к AAF [36].
- 3) ОС [43, 45]. Два ОС [43, 45] были описаны в предшествующей части. Младенец развил энтероколит вслед за ротавирусным гастроэнтеритом при применении соевых продуктов, eHF, но болезнь была взята под контроль после перехода на AAF [43]. Второй младенец имел тошноту, отек Квинке и гастрит, не рос при применении SF или eHF, но полностью восстановился при переводе на AAF [45].

Смеси на основе аминокислот и коровье молоко или смеси на его основе

- 1) РКИ [8, 10]. Два перекрестных исследования сообщили об эффекте AAF у детей с АКМ. В одном подтвержден эффект AAF у 18 детей с подозрением на АКМ в анамнезе [8], в другом эффект AAF у 20 детей с подтвержденной АКМ [10].
- 2) КИ [30, 42]. Имеется подробное описание результатов двух КИ [30, 42]. В одном значительно улучшилось соотношение веса и роста ребенка при применении AAF [42]. Другое КИ, проведенное у младенцев с подозрением на АКМ и непереносимостью белков пищи, сообщает о восстановлении нормального роста у пациентов с предшествующей задержкой роста [30].
- 3) ОС [40, 41]. Два ОС обнаружены в базе [40, 41]. В одном описано улучшение состояния на фоне приема AAF у ребенка с синдромом повышения IgE, подтвержденной АКМ, экземой и задержкой роста [40]. В другом у ребенка развилось серьезное повреждение мозга, как неблагоприятная реакция на коровье молоко в 6-месячном возрасте. Этот младенец получал впоследствии AAF [41].

Обсуждение

Этот систематический обзор проводился в соответствии с опубликованными руководствами и первым отсортировал все исследования, сравнивающие безопасность и эффективность AAF, eHF и SF при АКМ. Наши результаты представляют четкие различия между детьми с нетяжелой АКМ и с более сложными диспептическими проявлениями или поливалентной пищевой аллергией. Тем не менее мы от-

метили, что все исследования изучали детей, направленных на второй или третий уровень помощи, при отсутствии исследований, основанных на первичной помощи, где вероятно, чаще встречается простая моносенсибилизация. Рандомизированные исследования с контрольной группой показывают, что AAF и eHF одинаково эффективны в разрешении кожных и пищеварительных симптомов при неосложненной АКМ. Благодаря высокой эффективности обеих формул, опубликованные исследования были недостаточно ориентированы на поиск значимых различий, и появление исследований подходящего размера маловероятно. Сведения из перекрестных РКИ сходны, в них также никаких значимых различий между AAF и eHF не наблюдалось, хотя небольшое количество детей реагировало на AAF лучше, чем на eHF. Некоторые различия сообщаются с точки зрения биологических параметров. В одном РКИ значимое увеличение уровня альбумина плазмы наблюдалось только в группе eHF [44]. Значимость этого факта остается неясной, так как это исследование содержало разные формы АКМ, включая сложных хирургических пациентов.

Все смеси полноценны в пищевом отношении и все соответствуют требованиям комиссии Евросоюза [89], хотя есть отчетливые различия в аминокислотных профилях вызванных различиями в источниках азота. Тем не менее, данные РКИ предполагают возможные различия в росте при применении AAF по сравнению с eHF у детей с подтвержденной АКМ. Два РИК сообщали об увеличении относительного роста [33] или роста-весовых коэффициентов [34], не наблюдавшихся в группах, леченых eHF. В другом РКИ [8], отмечено увеличение веса на фоне лечения AAF, в случаях задержки роста и неполного клинического ответа на eHF. Возможно, эти различия могут обуславливаться слабыми эффектами остаточной антигенности eHF или различиями в поступлении энергии или белка. В одном РКИ, наоборот, было показано, что физическое развитие (вес и рост) было значительно большим при применении eHF, чем в группе AAF [44]. Несмотря на значимые различия в линейном росте, указанные в этих исследованиях, подтверждение преимущества AAF над eHF не убедительно, так как нет сравнения размеров стандартных клинических измерений. Во всех трех РКИ [33, 34, 44] приводится недостаточно базовых данных для интерпретации параметров роста, и описание методики измерений в двух из этих исследований [33, 34] оказалось неадекватным. Для того, чтобы избежать такой неопределенности, будущие исследования должны использовать подтвержденные параметры роста, например, Z-оценки. Наиболее клинически важным параметром для будущих исследований может стать строение тела, реальный показатель физического развития в таких случаях, который может дать несколько большую точность, чем просто легко измеренные изменения в весе тела.

КИ выявили важную группу детей с подозрением на АКМ и непереносимостью eHF, которые хорошо реагировали на прием AAF. Исследования, предполагавшие, что 2–10% младенцев с неосложненной АКМ могут оказаться устойчивыми к лечению eHF [10, 63, 65], поднимаются до 40% у недоношенных детей и новорожденных с более сложными формами болезни [12, 60, 90]. Такие младенцы чаще имеют симптомы, развивающиеся на исключительно грудном вскармливании и диспептические реакции на коровье молоко, не опосредованные IgE, включая рефлюкс-гастроэзофагит и синдромы энтероколита, проктита и гастроэнтерита [8, 9, 31, 37, 69, 76], а также тяжелую атопическую экзему [8]. Многие из этих детей с непереносимостью eHF страдают и поливалентной пищевой аллергией. Их отсро-

Подозреваете аллергию на коровье молоко?

НЕОКЕЙТ быстро и эффективно устранит симптомы аллергии!

Необходимо подтвердить диагноз АЛЛЕРГИЯ НА КОРОВЬЕ МОЛОКО?

◆ Назначьте **НЕОКЕЙТ!**

Необходимо ИСКЛЮЧИТЬ МОЛОЧНЫЙ БЕЛОК из диеты ребёнка?

◆ Назначьте **НЕОКЕЙТ!**

Произведено и упаковано:

SHS International Ltd., 100 Wavertree Boulevard, Liverpool L7 9 PT, UK. Tel: +44(0) 151 228 81 61

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Импортер: ООО «Нутриция», Россия, 143500, г. Истра, Московская обл., ул. Московская, д. 48

По вопросам обращаться:

Тел./факс (495) 739 48 09, e-mail: clinical@nutricia.ru

www.neocate.com
www.actagainstallergy.com
www.shs-nutrition.com



Убедитесь в ЭФФЕКТЕ в течение 3-14 дней

ченые реакции на eHF вероятно вызваны Т клетками и иницируются остаточными эпитопами в гидролизате [12]. Непереносимость этих сравнительно незначительных доз остаточных антигенов в eHF или грудном молоке связана с нарушением механизма, регулирующего переносимость низких доз и зависящего от цитокина TGF-бета [91]. В поддержку этого говорит факт выявления в 12-перстной кишке клона лимфоцитов, производящих TGF-бета, продемонстрированный у детей с аллергией к коровьему молоку и другим антигенам [92]. Не все исследования отмечают полное разрешение симптоматики при переходе с eHF на AAF, хотя число детей, не достигших полного исчезновения симптомов, сравнительно небольшое. В одном КИ у 3 из 28 детей симптомы полностью не исчезли, хотя у всех отмечена прибавка в весе [31]. Один исследователь [35] предположил, что атопическая экзема, вызванная AAF, связана с контаминацией оборудования, прежде использовавшегося в производстве гидролизатов. Другой исследователь [37] подтвердил три случая неудачного ответа на AAF, изготовленных на проверенном заводе, маловероятно контаминированном молочным белком. Возможно, что сниженный ответ на AAF в небольших группах детей с энтероколитом, вызванным eHF, описанные [31, 59], связан с тем, что поносы были вызваны мальабсорбцией углеводов [93]. Как подобное независимое нарушение всасывания углеводов может косвенно влиять на иммунный ответ через изменения в флоре кишечника, неизвестно. Некоторые из аминокислотных смесей, использованных в исследованиях [31, 44, 59], были лишены лактозы и сахарозы с углеводной составляющей, представленной мальтодекстрином. Липидный состав включал масло сафлоры, кокосового ореха и сои. Соевые жировые эмульсии потенциально, хотя и очень редко, могут вызывать реакции гиперчувствительности на AAF у детей с аллергической патологией [94]. Есть последнее подтверждение на мышах, что антигены липидов могут непосредственно вызывать аллергические реакции Т клеток типа Т-2 хелперов [95]. Тем не менее, пока нет никаких подтверждений такого феномена у человека. Отмечен недостаток исследований, непосредственно сравнивающих коровье молоко или SF с AAF. Это связано с этической неприемлемостью использования детей с известной или подозреваемой АКМ в качестве контрольной группы с использованием коровьего молока. Для соевых смесей это может быть связано с руководствами, не рекомендующими использование SF в лечении АКМ [14, 15, 96, 97]. Тем не менее, исследования состояния до и после назначения лечебной смеси показывают, что у детей, не переносивших коровье молоко или сою, улучшились симптоматика и рост при переходе на AAF [31, 36, 37]. Зарегистрированные исследования имели несколько методологических ограничений. В основном это противоречивые описания данных, некоторые исследования сообщали только частоту признака в начале или в конце испытания, что затрудняло сравнение эффектов. Несколько исследований сообщали время исчезновения признака, несмотря на его относительность, как меры результата при АКМ. Положительный эффект применения AAF через 2–3 дня описан в одном анализе [37] и через 2 нед в других [8, 31, 38]. Необходимо больше исследований, использующих этот показатель результативности.

Среди исследований у детей мы выявили недостаток работ высокого качества исследования, и запланированный мета-анализ оказался невозможным из-за недостаточной однородности дизайна исследований и согласованности описаний результатов. В будущих исследованиях необходима оценка влияния длительного использования AAF, так как возможно, что необходимо введение других белков. Последние исследования на животных предполагают, что длительное отсутствие цельного диетического белка может мешать иммунологическому созреванию и развитию устойчивости [98, 99]. Это пока не продемонстрировано у человека, и такие соображения важны только для небольшого числа детей, длительно получающих исключительно аминокислотные смеси, вследствие непереносимости любых других видов пищи.

В заключение следует подчеркнуть, что у детей с АКМ, нормально переносящих eHF, не было дополнительной пользы от использования AAF. Тем не менее, показана явная потребность в AAF у детей с АКМ и непереносимостью eHF. У таких детей высокая вероятность развития симптоматики на фоне исключительно грудного вскармливания [9, 55], тяжелой атопической экземы [8], рефлюкс-эзофагитов [76] или синдрома индуцированного пищевыми продуктами энтероколита, колита или проктита с задержкой физического развития [31, 37]. Мы подчеркиваем, что тяжесть симптомов должна быть главным определяющим фактором. Просто жидкий стул у младенцев часто имеет благоприятный исход, и в большинстве случаев не доказано, что он имеет отношение к пищевой аллергии [100]. Это указывает на то, что основанием для применения аминокислотных смесей должна быть более тяжелая симптоматика. Более того, при наличии жидкого стула у детей необходимо попробовать другие заменители коровьего молока.

Стоимость разных способов лечения при АКМ должна сравниваться со стоимостью госпитализации, обследования и повышенной смертности у детей с задержкой эффективного лечения. Для детей с непереносимостью гидролизатов показана польза от раннего назначения AAF. Относительно первичного использования AAF у детей с высоким риском непереносимости eHF (например, с симптоматикой на фоне исключительно грудного вскармливания), пока единого мнения нет. Одна из потенциальных стратегий для детей с высоким риском — использование AAF в начальном периоде в течение нескольких недель до достижения стабилизации состояния, с переходом на eHF, если лечение оказалось успешным.

Одним из продуктов на основе аминокислотной смеси является Неокейт, который зарекомендовал себя как препарат выбора в лечебном питании детей не только с тяжелыми формами аллергии к белкам коровьего молока, но и с поливалентной пищевой аллергией. Более 25-ти лет Неокейт применяется во всем мире для лечения АКМ. Своевременное применение Неокейта с первых дней жизни ребенка с проявлениями аллергии дает возможность быстро и эффективно избавить пациента от мучительных симптомов пищевой аллергии, а в дальнейшем даже перевести ребенка на стандартное питание.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.

О.Ф. Татьянанина, А.С. Потапов, Л.С. Намазова, Е.Г. Цимбалова, А.Г. Кучеренко, А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Маркеры кишечного воспаления при заболеваниях кишечника: обзор литературы

ПРЕДСТАВЛЕНА СОВРЕМЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОСНОВНЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДАХ ОЦЕНКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В КИШЕЧНИКЕ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ. ПОДРОБНО ОПИСАНЫ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА КАК МАРКЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА. ПОКАЗАНО ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МАРКЕРЫ КИШЕЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, БОЛЕЗНЬ КРОНА.

Контактная информация:

Татьянина Ольга Федоровна,
аспирант отделения гастроэнтерологии
с гепатологической группой
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-15-82
Статья поступила 03.11.2007 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Проблема диагностики и лечения неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК) до настоящего времени остается одной из самых трудных в гастроэнтерологической практике (Белоусова Е.А., 1998). Для диагностики этих заболеваний применяют эндоскопические, рентгенологические и морфологические методы исследования. Тем не менее они имеют ряд недостатков: инвазивность, лучевую нагрузку, необходимость введения контрастных веществ, наличие определенных противопоказаний к применению. В настоящее время «золотым стандартом» оценки активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки толстой кишки, которая позволяет провести визуальный осмотр желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и получить материал для гистологического исследования. Тем не менее данная методика инвазивна, не позволяет исследовать ЖКТ на всем протяжении и требует специальной подготовки персонала. Усовершенствование эндоскопических методик привело к появлению видеокапсульной эндоскопии, которая дает возможность визуализировать весь ЖКТ и, главное, глубокие отделы кишечника, недоступные для обычных эндоскопических методов. Тем не менее проведение этого исследования ограничено из-за его высокой стоимости и невозможности получения образцов ткани для гистологического анализа. Именно инвазивный характер этих методов является препятствием для проведения диагностических процедур всякий раз, когда это необходимо для оценки активности заболевания. В последние годы остро встала проблема поиска качественного, неинвазивного и недорогого маркера активности кишечного воспаления, который можно было бы использовать в повседневной клинической практике, что особенно актуально для педиатрии.

**O.F. Tatianina, A.S. Potapov, L.S. Namazova,
Ye.G. Tsimbalova, A.G. Kucherenko, A.N. Surkov**

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

**Markers of the enteric
inflammation in the event
of intestinal diseases:
literature review**

THE AUTHORS PROVIDED MODERN INFORMATION ON THE BASIC NONINVASIVE METHODS TO ASSESS THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE INTESTINE IN CROHN'S DISEASE AND COLITIS GRAVIS. THE RESEARCHERS THOROUGHLY DESCRIBED THE OPPORTUNITIES AND LIMITATIONS FOR THE USE OF FAECAL CALPROTECTIN AS A MARKER OF THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES. IMPORTANCE OF THIS MARKER FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THE INFLAMMATORY AND FUNCTIONAL ENTERIC DISEASES HAS BEEN SHOWN.

KEY WORDS: MARKERS OF THE ENTERIC INFLAMMATION, FAECAL CALPROTECTIN, INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, COLITIS GRAVIS, CROHN'S DISEASE.

Основной методикой неинвазивного определения активности воспаления у больных ВЗК является тест на выделение с калом гранулоцитов, меченных индием¹¹¹, но высокая стоимость и опасность лучевого воздействия на пациента ограничили его использование в клинической практике. В качестве неинвазивных маркеров воспаления в кишечнике были также предложены эластаза нейтрофилов [1–3], эстераза лейкоцитов, интерлейкин 1 β , антагонист рецептора интерлейкина 1, фактор некроза опухоли α , фактор активации тромбоцитов, катионный белок эозинофилов [1–9]. Их концентрация в стуле повышается у пациентов при обострении БК и НЯК, но быстрое разрушение этих маркеров протеолитическими ферментами, содержащимися в кале, препятствует их использованию в клинической практике.

Относительной устойчивостью в стуле обладает α_1 -анти трипсин. Этот гликопротеин синтезируется в печени, не разрушается панкреатическими ферментами и бактериями, не абсорбируется в кишечнике. Хотя его концентрация и увеличивается при ВЗК, однако он является только косвенным маркером желудочно-кишечного воспаления, так как его высокие концентрации — результат повышенной проницаемости стенки воспаленной кишки для плазменных белков. Кроме того, уровни этого белка не коррелируют с кишечным воспалением, оцененным с помощью выделения с калом гранулоцитов, меченных индием¹¹¹ [10].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости использования других методов неинвазивной диагностики ВЗК с применением более эффективных маркеров. Одним из них является фекальный кальпротектин (ФК). Впервые ФК был выделен из гранулоцитов в 1980 г. и получил название L₁-протеин. Кальпротектин принадлежит к группе кальций-связанных белков семейства S100 (S100 A8/A9) и состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей, с общей молекулярной массой 36,5 кДа [11, 12]. ФК содержится в большом количестве в нейтрофилах и составляет до 60% белка цитоплазмы и 5% общего количества белка нейтрофила. Меньшие его количества обнаруживают в моноцитах и макрофагах [13]. Кальпротектин обладает бактериостатическим и фунгицидным свойствами, сопоставимыми с минимальными ингибирующими концентрациями антибиотиков [14, 15]. Ряд авторов считает, что ФК ингибирует микробный рост за счет конкурентного связывания цинка [15, 16].

Известно, что в условиях воспаления концентрация кальпротектина плазмы крови увеличивается в 5–40 раз и коррелирует с клиническими индексами активности у взрослых пациентов с БК и НЯК [17, 18]. Повышенные концентрации кальпротектина могут быть также определены в синовиальной жидкости, моче и фекалиях [19–21]. У больных ВЗК в образцах стула концентрация ФК приблизительно в 6 раз больше, чем в плазме крови и напрямую зависит от активности воспалительного процесса в кишечнике. Была доказана высокая положительная корреляция ($r = 0,87$, $p < 0,0001$) между концентрацией ФК и фекальной экскрецией нейтрофилов, меченных индием¹¹¹ [21, 22]. Эти результаты подтверждают гипотезу, что увеличение уровня ФК, отмеченное при ВЗК, является, прежде всего, результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишки [23]. Исследования у взрослых пациентов также показали, что концентрация кальпротектина в кале при ВЗК выше, чем в контрольной группе и в группе больных с колоректальной карциномой и остается повышенной даже после непродолжительного лечения нестероидными противовоспалительными средствами [24, 25]. Следует отметить,

что бактериальный гастроэнтерит и нестероидная энтеропатия также приводят к повышению концентрации кальпротектина [26, 27].

Как потенциальный маркер локального воспаления в кишечнике ФК имеет ряд преимуществ: он не подвержен воздействию протеолитических ферментов и его концентрация не изменяется даже при хранении кала в течение 7 дней при комнатной температуре [21]. Методом ИФА можно определить уровень ФК даже в небольшом (50 мг) образце стула [21]. Впрочем, Husebye и соавт. указывают, что у некоторых здоровых людей концентрация ФК может варьировать в течение дня и даже превышать нормальные значения, что делает сложной интерпретацию единичных измерений [28].

Впервые метод исследования ФК с помощью ИФА (ELISA) был описан в 1992 г. Roseth и соавт. [21], которые использовали коммерческую тестовую систему PhiCal ELISA (Nucomed Pharma); для исследования требовалось 5 г фекалий. В этом исследовании средняя концентрация кальпротектина у здоровых взрослых составила 2 мг/л фекального гомогената, а тест считали положительным при уровне 10 мг/л [21]. Использование современных реагентов в буферных растворах привело к созданию нового, улучшенного, коммерчески доступного теста, требующего для исследования всего 0,1 г экскрементов, а уровень ФК стал определяться в микрограммах на грамм влажных фекалий. Верхней границей нормы было принято считать уровень в 50 мкг/г [29]. В «новом» ELISA используют поликлональные антитела, которые распознают 6 антигенных детерминант кальпротектина, таким образом уменьшая вероятность занижения результата. Нижний уровень чувствительности теста позволяет получить точные данные для людей как с нормальной, так и с воспаленной слизистой оболочкой кишечника. Анализ показал, что значение в 150 мкг/г позволяет дифференцировать ВЗК от синдрома раздраженной кишки (СРК) с чувствительностью 100% и специфичностью 97% [30]. В работе Husebye и соавт. была показана высокая корреляция между «старым» и «новым» методом определения кальпротектина [28].

В 2002 г. Fagerberg и соавт. провели исследование для определения референтных уровней ФК у 117 здоровых детей в возрасте 4–17 лет [31]. Критериями исключения были боли в животе или диарея в течение месяца, предшествующего исследованию, острые инфекции верхних дыхательных путей или ангина за 2 нед до исследования, любое употребление нестероидных противовоспалительных средств в течение 2 нед до исследования, менструальное или носовое кровотечение в течение предыдущей недели. Дети были распределены по четырем возрастным группам: 4–6, 7–10, 11–14 и 15–17 лет. В этих четырех возрастных группах средние уровни кальпротектина составили 28,2, 13,5, 9,9 и 14,6 мкг/г соответственно. Не было отмечено никакой существенной корреляции между возрастом и концентрацией ФК ($r = 0,17$). Средний уровень ФК не зависел от пола и составил для мальчиков 13,4 мкг/г, для девочек — 15,5 мкг/г. У 104 детей (89%) концентрация ФК была менее 50 мкг/г, у 13 детей (в возрасте 4–17,8 года) — более 50 мкг/г. При повторном исследовании только у 3 детей сохранился повышенный уровень ФК (более 50 мкг/г). У первого пациента (мальчик 17 лет) 10 месяцев спустя появились симптомы гемоколита, что сопровождалось увеличением концентрации ФК до 240 мкг/г. При углубленном исследовании у ребенка был диагностирован язвенный проктит. У второго ребенка (10-летняя девочка, болевшая во время исследования ОРВИ) концентрация ФК составила 259 мкг/г в первом образце и 112 мкг/г во втором образце. В третьем образце

концентрация ФК была нормальной — 14,1 мкг/г. У третьего ребенка (15-летняя девочка) концентрация ФК составляла 124 мкг/г в первом образце и 77,5 мкг/г во втором образце. Позднее выяснилось, что эта девочка имела в анамнезе лактазную недостаточность, которая компенсировалась на фоне лечебного питания. Таким образом, в данном исследовании было доказано, что верхняя граница концентрации ФК в 50 мкг/г, установленная у взрослых, может использоваться и у детей в возрасте 4–17 лет независимо от пола. Значение выше 50 мкг/г требует динамического наблюдения за пациентом.

Референтные значения ФК, полученные разными авторами у здоровых детей, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что у младенцев первого года жизни концентрация ФК по сравнению со здоровыми детьми более старшего возраста или взрослыми была увеличена более чем в 10 раз [32–34] (табл. 2).

Были получены противоречивые данные относительно роли диеты в повышении концентрации ФК у младенцев. Golden и соавт. пришли к выводу, что концентрация ФК была значительно ниже у детей, находившихся на грудном вскармливании, чем при вскармливании искусственными формулами, тогда как Campeotto и соавт. не нашли никакого различия между этими группами [33–34]. Некоторые исследователи связывают повышенную концентрацию кальпротектина у детей первого года жизни с миграцией нейтрофилов через слизистую оболочку кишечника и формированием микробного биоценоза в период адаптации. Вследствие неоднозначных результатов эта проблема заслуживает дальнейшего исследования.

Известно, что концентрация ФК повышена при ВЗК как у взрослых, так и у детей. Это подтверждено многочисленными исследованиями (табл. 3).

Определение активности воспалительного процесса при ВЗК является важнейшей задачей, так как это позволяет индивидуализировать программу лечения и оптимизиро-

вать терапевтическую тактику. К сожалению, большинство индексов, разработанных для взрослых пациентов, не учитывают такие важные показатели для детского возраста, как задержка роста и пубертатный период. В работе S.K. Bunn и соавт. определялась диагностическая значимость ФК как неинвазивного маркера активности ВЗК по сравнению с другими лабораторными индексами активности заболевания, в том числе с модифицированной шкалой Ллойда и Грина (mLSS) [35, 36].

В исследовании принимали участие 37 детей с ВЗК и 31 здоровый ребенок (группа контроля). Для каждого ребенка с ВЗК была вычислена mLSS. В контрольной группе средний уровень ФК составил 2,1 мг/л (0,5–6,3 мг/л), у детей с язвенным колитом — 11,5 (0,6–272,5 мг/л, $p < 0,001$), у детей с БК — 14,0 (0,7–59,7 мг/л, $p < 0,001$). Дети со средней активностью заболевания имели более высокую концентрацию ФК (22,2; 2,7–141,7 мг/л), чем дети с легким течением (10,3; 0,6–272,5 мг/л, $p < 0,002$), ни у одного ребенка течение болезни не было тяжелым. Для общей группы больных ВЗК концентрация ФК отрицательно коррелировала с mLSS ($r = -0,61$, $p < 0,001$) и уровнем альбумина сыворотки ($r = -0,49$, $p = 0,002$) и положительно — с СОЭ ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Кроме того, в исследовании S.K. Bunn было показано, что уровень ФК не зависел от возраста пациентов, так как уровни в контрольных группах у детей были аналогичны уровням в контрольных группах у взрослых. ФК отражает активность воспалительного процесса в кишечнике у детей с ВЗК и является простым, безопасным, неинвазивным тестом, потенциально способным уменьшить количество агрессивных исследований у детей.

В своем исследовании Costa F. и соавт. показали, что концентрация ФК также коррелирует с активностью болезни, сохраняющейся после хирургической резекции кишки [37]. Были обследованы 12 пациентов с БК после частичной резекции толстой кишки, у 8 из которых присутствовали

Таблица 1. Референтные значения уровня фекального кальпротектина у здоровых детей

Авторы	Год исследования	Количество пациентов, n	Концентрация фекального кальпротектина, мг/д	
			медиана	диапазон
Bunn и соавт. [35]	2001	31	11	–
Fagerberg и соавт. [46]	2003	117	14	–
Carroccio и соавт. [44]	2003	10	15	10–40
Nissen и соавт. [47]	2004	21	17	7–41
Berni Canani и соавт. [26]	2004	76	28	1–113
Olafsdottir и соавт. [32]	2002	24	40	–
Rugtveit и соавт. [48]	2002	15	49	6–176

Таблица 2. Концентрация фекального кальпротектина у здоровых детей грудного возраста

Авторы	Год исследования	Количество пациентов, n	Возраст	Концентрация фекального кальпротектина, мг/д	
				медиана	диапазон
Nissen и соавт. [47]	2004	11	1–2 нед	150	81–221
Campeotto и соавт. [34]	2004	69	1 нед	167	22–860
Nissen и соавт. [47]	2004	16	1–2 нед	235	172–2880
Rugtveit и соавт. [48]	2002	20	6 нед	264	48–2130

Таблица 3. Концентрации фекального кальпротектина у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Авторы	Год исследования	Количество пациентов, <i>n</i>	Заболевание	Концентрация фекального кальпротектина, мг/д	
				медиана	диапазон
Bunn и соавт. [36]	2001	21	БК	70	4–299
Carroccio и соавт. [44]	2003	8	БК	260	160–350
Berni Canani и соавт. [42]	2006	17	БК	305	175–850
Nissen и соавт. [47]	2004	18	ВЗК	237	40–8575
Olafsdottir и соавт. [32]	2002	17	ВЗК	293	
Bunn и соавт. [35]	2001	16	НЯК	58	3–1363
Bunn и соавт. [36]	2001	9	НЯК	92	19–1363
Berni Canani и соавт. [42]	2006	10	НЯК	340	225–1100

Примечание:

БК — болезнь Крона; НЯК — неспецифический язвенный колит; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

симптомы обострения с вовлечением в процесс анастомоза. Все 8 пациентов имели повышенные уровни ФК, тогда как у 4 пациентов без рецидива болезни показатели концентрации ФК были нормальными.

В исследовании Roseth и соавт. было доказано, что уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной эндоскопически и гистологически [22]. Чем выше был индекс гистологической активности воспаления, тем выше была концентрация ФК. Bunn et al. в 2001 г. повторил это исследование у детей с ВЗК и получил аналогичные результаты [36].

В 2002–2003 гг. Roseth и соавт. продолжили изучение ФК как маркера восстановления слизистой оболочки кишечника у пациентов с БК и НЯК. Их исследования продемонстрировали, что эндоскопическая ремиссия у пациентов с ВЗК может быть определена по уровню ФК в обычном образце стула [38]. В исследование было включено 45 пациентов (28 — с НЯК и 17 — с БК). Наблюдение продолжалось 6 мес. Всем пациентам была проведена колоноскопия, за исключением нескольких пациентов с проктосигмоидитом, которым выполняли сигмоскопию. Биопсия была произведена из всех сегментов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, и из областей наиболее характерной локализации воспаления. Биопсии оценивались старшим патологом, который не имел никакой клинической информации об этих пациентах. Степень воспаления оценивали согласно принятым эндоскопическим критериям. У всех пациентов, включенных в исследование, уровни ФК были нормальными, у 44 из 45 пациентов эндоскопическая картина в толстой кишке и терминальном отделе подвздошной кишки была полностью нормальной. Уровни ФК в исследуемой группе составили от 1 до 50 мг/л (медиана 18 мг/л) в отличие от 18 пациентов с обострением БК, у которых медиана ФК составила 3000 мг/л (850–14 800) ($p < 0,0001$). При гистологическом исследовании было выявлено, что у 38 пациентов имело место полное восстановление слизистой оболочки без признаков инфильтрации воспалительными клетками слизистой оболочки. У 7 пациентов (4 — с БК, 3 — с НЯК) наличие воспалительных клеток ограничивалось собственной пластинкой слизистой оболочки, то есть слизистый слой и крипты не были затронуты, что соответствовало 1А степени гистологического воспаления.

Кроме того, было обнаружено статистически значимое различие между медианой уровня кальпротектина среди 17 пациентов с БК (35 мг/л) и 28 пациентами с НЯК

(16 мг/л) ($p < 0,05$). Не известно, имеет ли это какое-нибудь клиническое значение, однако, на основании многолетнего опыта использования этого теста, ученые отмечают, что у пациентов в ремиссии НЯК имеется тенденция к более низким показателям ФК по сравнению с пациентами в ремиссии БК.

Известно, что клиническое течение болезни у пациентов с НЯК и БК характеризуется периодами ремиссии и обострениями. Обострения при ВЗК трудно предсказуемы, а симптомы болезни не всегда появляются одновременно с началом обострения. В таких случаях обращение пациентов за медицинской помощью происходит несвоевременно, что в дальнейшем может потребовать более интенсивных и длительных режимов лечения для достижения ремиссии. Наконец, возможность надежно предсказывать обострение позволила бы оптимизировать терапию, что смогло бы уменьшить материальные затраты на медикаменты и снизить потенциальную токсичность поддерживающей терапии тем, у кого риск обострения низкий.

Tibble и др. обследовали 43 пациента с БК и 37 пациентов с НЯК, находившихся в клинической ремиссии в течение 1–4 мес [39]. У 25 (58%) пациентов с БК и у 19 (51%) с НЯК было зарегистрировано обострение в течение следующих 12 мес наблюдения. В этом исследовании пациенты с уровнем ФК больше 50 мг/л (норма 30 мг/л) имели 13-кратный риск обострения, а чувствительность и специфичность метода для предсказания нового обострения при БК составили 90 и 83% соответственно. Эти уровни были аналогичны и у пациентов с НЯК. Таким образом, было доказано, что ФК является предиктором обострения у пациентов с БК и НЯК.

Аналогичное исследование выполнил Costa и др. [40]. На основании результатов была выявлена почти идентичная чувствительность и специфичность ФК для предсказания обострения при НЯК, но специфичность при БК составила только 43%, то есть заметно ниже, чем в исследовании Tibble (83%). Таким образом, в исследовании Costa пациенты с БК и уровнем ФК более чем 150 мкг/г имели в 2 раза большую вероятность обострения, а у пациентов с язвенным колитом риск обострения был повышен в 13 раз. Несоответствие полученных результатов, возможно, связано с применением в этих исследованиях различных тестов (в исследовании Costa нормальным уровнем ФК считали 150 мкг/г, в исследовании Tibble — 30 мг/л), что, возможно, и привело к уменьшению специфичности. Таким образом, ФК является хорошим маркером

ром предстоящего обострения у пациентов с ВЗК, но не исключено, что его роль выше у пациентов с НЯК, чем у пациентов с БК.

В этих двух исследованиях концентрацию ФК определяли лишь дважды: в начале и в конце исследования. По нашему мнению, в клинической практике ФК следует измерять с меньшими промежутками, что позволит уже на ранних сроках выявлять обострение заболевания. Для подтверждения полученных данных необходимы исследования с большим количеством больных.

Thjodleifsson и соавт. исследовали влияние генетических и средовых факторов на ВЗК путем выявления с помощью ФК субклинического кишечного воспаления у клинически здоровых родственников первой степени родства пациентов с БК [41]. Было выявлено, что у 49% уровень ФК был повышенным. Напротив, у супругов больных концентрация ФК была повышена только в 13% случаев. Было предположено, что фактором, влияющим на повышение ФК, в обоих случаях является генетическая предрасположенность, а не влияние среды. Только у 5–10% членов семей пациентов с БК возникают клинически выраженные формы ВЗК, то есть не у всех людей с субклиническим кишечным воспалением развивается манифестация заболевания. Возможно, эти данные смогут помочь объяснить факторы предрасположенности к ВЗК и использовать ФК в качестве маркера субклинического воспаления в кишечнике.

Одной из диагностических трудностей в клинической гастроэнтерологии является дифференцировка органических заболеваний кишечника от функциональных расстройств типа синдрома раздраженной кишки (СРК), так как эти заболевания имеют много схожих симптомов. По разным данным в Великобритании и США СРК страдают 14–24% женщин и 14–19% мужчин. До 70% людей с этой патологией не обращаются за медицинской помощью к врачу, при этом 12% первичных консультаций составляют пациенты именно с функциональными заболеваниями ЖКТ, и 28% из них затем направляются на консультацию к гастроэнтерологу. Анамнез, осмотр и лабораторные исследования помогают поставить правильный диагноз, но, несмотря на это, множество пациентов для подтверждения диагноза подвергаются инвазивным методам диагностики. Отсутствие «золотого стандарта» для диагностики СРК создает трудности в решении вопроса дифференциальной диагностики между СРК и ВЗК.

Принимая во внимание тот факт, что ФК достоверно отражает кишечное воспаление у пациентов с подтвержденным ВЗК, были предприняты попытки дифференцировать функциональные болезни ЖКТ от органических с помощью этого маркера ФК (табл. 4).

Tibble и соавт. обследовали 220 взрослых пациентов, у которых отмечались симптомы, схожие с проявлениями ВЗК

и СРК. В этом исследовании 28% составили пациенты с ВЗК. Чувствительность и специфичность ФК (использовалась норма 10 мг/л) для диагностики органических и функциональных болезней составили 82 и 83% соответственно. Эти параметры возросли до 100 и 97% при дифференцировании БК от СРК (при норме 30 мг/л). В другом исследовании те же авторы измерили концентрацию ФК у 602 пациентов, направленных в различные клиники с симптомами, похожими как на органическую, так и на функциональную патологию желудочно-кишечного тракта. Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ВЗК, колоректальной карциномой и другими органическими болезнями были исключены из исследования. Все пациенты подверглись инвазивным методам исследования ЖКТ. Выбор метода обследования определялся в соответствии с индивидуальными жалобами больного и данными объективного осмотра. Колоноскопия, включавшая обследование терминального отдела подвздошной кишки, была проведена 372 пациентам, ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) — 5, энтероскопия — 15, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) — 85 (из них у 38 больных была проведена и колоноскопия, и ФЭГДС), ирригоскопия — 150 пациентам. По результатам обследования 263 пациента (44%) были включены в группу с органическими заболеваниями кишечника, 339 больных (56%) — в группу с функциональными заболеваниями. Уровни ФК у пациентов с ВЗК составили 50 мг/л (0,5–12800 мг/л), у больных с СРК — 4 мг/л (0,5–50 мг/л), $p < 0,0001$. ФК имел более высокую чувствительность и специфичность ($p < 0,0001$) при органических заболеваниях кишечника по сравнению с С-реактивным белком (СРБ) и СОЭ. Чувствительность и специфичность ФК для органических заболеваний кишечника составили 89 и 79% соответственно, для СРБ — 50 и 81%, для СОЭ — 58 и 72% соответственно.

В трех исследованиях, проводившихся у детей, определяли ФК для дифференцировки ВЗК от функциональных расстройств кишечника. Положительная и отрицательная прогностическая ценность оказались выше, чем у взрослых, но вследствие малого количества пациентов достоверные интервалы оказались большими, уменьшая достоверность выводов.

Поиск неинвазивных маркеров для дифференциальной диагностики органических заболеваний кишечника (ВЗК) от функциональных (СРК) привел к исследованию, в котором сравнивались три неинвазивных метода диагностики. В работе R. Berni Canani и соавт. рассматривались данные ультразвукового исследования кишечника, отношение уровня антител к дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* к цитоплазматическим антинейтрофильным антителам

Таблица 4. Значение фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике органических и функциональных заболеваний ЖКТ

Авторы	Год исследования	Возраст пациентов	Количество пациентов, n	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная прогностическая значимость, %	Отрицательная прогностическая значимость, %
Tibble и соавт. [30]	2000	Взрослые	220	82	83	65	92
Tibble и соавт. [49]	2002	Взрослые	602	89	79	77	90
Limburg и соавт. [43]	2000	Взрослые	110	83	83	63	93
Carroccio и соавт. [44]	2003	Взрослые	70	63	80	70	74
Carroccio и соавт. [44]	2003	Дети	50	69	93	96	56
Fagerberg и соавт. [46]	2003	Дети	36	95	93	95	93
Bunn и соавт. [36]	2001	Дети	22	100	86	80	100

(ASCA/pANCA) и уровень ФК для того, чтобы диагностировать ВЗК и СРК [42]. Из 45 обследованных детей диагноз ВЗК был поставлен 27, что было подтверждено клинически, рентгенологически, эндоскопически и гистологически. Авторы выяснили, что ФК имел высокую чувствительность (92,6%) по сравнению с ASCA/pANCA (77,8%) и данными ультразвукового исследования кишечника (74,1%). Специфичность ФК (88,9%) была идентична отношению ASCA/pANCA (88,9%) и была значительно выше по сравнению с результатами ультразвукового исследования кишечника (77,8%). Вероятность диагноза ВЗК составляет 2,7:1 при положительных результатах на ФК и ASCA/pANCA.

Концентрацию ФК исследовали не только при ВЗК, но и при других заболеваниях ЖКТ. Так, P. Limburg и соавт. показал, что концентрация ФК у взрослых пациентов с микроскопическим колитом была выше, чем у пациентов референтной группы, но ниже чем у больных с ВЗК [43]. Дальнейшие исследования этих авторов у взрослых пациентов с хронической диареей (синдром мальабсорбции) выявили, что средняя концентрация ФК у пациентов с колитом была повышена более чем в 12 раз по сравнению с пациентами без такового. Чувствительность и специфичность ФК (использовалась норма 100 мкг/г) при гистологически подтвержденном воспалении составили 83 и 90% соответственно. При обследовании пациентов с ВЗК чувствительность возрастала до 94%. Положительная и отрицательная прогностическая ценность у этой группы составили 63 и 93% соответственно.

Berni Canani и соавт. исследовали детей с целиакией ($n = 38$) и аллергическим колитом ($n = 37$) [26]. Они показали, что и те и другие пациенты в остром периоде имели повышенные концентрации ФК по сравнению с группой контроля. После 4 нед безглютеновой и гипоаллергенной диеты отмечалась отчетливая тенденция к нормализации уровня ФК. В исследование Carroccio и соавт. были включены взрослые ($n = 70$) и дети ($n = 50$) с хронической диареей [44]. Чувствительность и специфичность составили 64 и 80% соответственно, положительные и отрицательные прогностические ценности (при норме 50 мкг/г) — 70 и 74% соответственно, что несколько ниже, чем в вышеупомянутых исследованиях из-за сопутствующих обстоятельств, которые могут повысить концентрацию ФК (использование нестероидных противовоспалительных средств, цирроз печени), или из-за того, что обнаружить ФК можно не во всех случаях (например, при целиакии, для которой характерна лимфоцитарная инфильтрация с небольшим количеством нейтрофилов). У детей ФК имел более высокую чувствительность и специфичность (70 и 93% соответственно), но положительные и отрицательные прогностические ценности (96 и 56% соответственно) были полностью

противоположны данным, полученным у взрослых пациентов из-за большого количества случаев целиакии с нормальными концентрациями ФК. Это противоречит данным Berni Canani и соавт., согласно которым у детей с острой целиакией отмечались повышенные уровни ФК. Это еще один вопрос, требующий ответа, так как целиакия протекает с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией по ходу ЖКТ, а ФК является маркером нейтрофильного воспаления.

Повышенные концентрации ФК также были обнаружены приблизительно у 50% взрослых пациентов с дивертикулярной болезнью [30, 44, 45, 49].

Таким образом, ФК является надежным маркером неинвазивной диагностики ВЗК не только у взрослых, но и у детей. В работах зарубежных ученых определены референтные значения ФК у детей 4–17 лет. В амбулаторных и стационарных условиях получение образцов кала не требует специального оборудования, кроме пластикового контейнера. Методом ИФА несложно определить концентрацию ФК в небольшом количестве фекалий. ФК не подвергается воздействию протеолитических ферментов и способен сохраняться в образцах кала до 7 дней при комнатной температуре. В педиатрической практике, не прибегая к эндоскопическому исследованию, ФК можно использовать в качестве маркера эндоскопической ремиссии и восстановления слизистой оболочки кишечника у больных ВЗК, для определения активности заболевания (чем выше концентрация ФК, тем выше активность болезни), он может быть предиктором обострения заболевания у пациентов с НЯК и БК. ФК — чувствительный маркер для дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных заболеваний типа СРК. Тем не менее не следует использовать определение ФК как специфический тест для выявления органических заболеваний кишечника. Это ставит под сомнение полноценность этого белка как скринингового маркера. Нормальная концентрация ФК не свидетельствует об отсутствии заболевания в кишечнике, а указывает лишь на отсутствие нейтрофильного воспаления, так как кальпротектин попадает в просвет кишечника только после разрушения нейтрофила в ходе воспалительного процесса в кишечной стенке. Следует помнить, что бактериальные кишечные инфекции и нестероидная энтеропатия вызывают повышение концентрации ФК.

Результаты зарубежных исследований во многом противоречивы, а в России данный вопрос не изучался. Не исследовано, как зависит концентрация ФК от распространенности воспалительного процесса в кишечнике, от длительности заболевания, от уровня провоспалительных цитокинов в крови. На эти и другие вопросы предстоит ответить ученым в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andus T., Gross V., Caesar I. et al. PMN-elastase in assessment of patients with inflammatory bowel disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — № 38. — P. 1638–1644.
- Adeyemi E.O., Neumann S., Chadwick V.S. et al. Circulating human leucocyte elastase in patients with inflammatory bowel disease // *Gut.* — 1985. — № 26. — P. 1306–1311.
- Bohe M., Genell S., Ohlsson K. Protease inhibitors in plasma and faecal extracts from patients with active inflammatory bowel disease // *Scand J. Gastroenterol.* — 1986. — № 21. — P. 598–604.
- Saiki T., Mitsuyama K., Toyonaga A. et al. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease // *Scand J. Gastroenterol.* — 1998. — № 33. — P. 616–622.
- Braegger C.P., Nicholls S., Murch S.H. et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation // *Lancet.* — 1992. — № 339. — P. 89–91.
- Nicholls S., Stephens S., Braegger C.P. et al. Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhea // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — № 46. — P. 757–760.
- Denizot Y., Chaussade S., Nathan N. et al. PAF-acether and acetylhydrolase in stool of patients with Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — № 37. — P. 432–437.
- Berstad A., Borkje B., Riedel B. et al. Increased fecal eosinophil cationic protein in inflammatory bowel disease // *Hepato-Gastroenterol.* — 1993. — № 40. — P. 276–278.

9. Bischoff S.C., Grabowsky J., Manns M.P. Quantification of inflammatory mediators in stool samples of patients with inflammatory bowel disorders and controls // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — № 42. — P. 394–403.
10. Fischbach W., Becker W., Mossner J. et al. Faecal alpha-1-antitrypsin and excretion of 111indium granulocytes in assessment of disease activity in chronic inflammatory bowel diseases // *Gut.* — 1987. — № 28. — P. 386–393.
11. Dale I., Fagerhol M.K., Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen // *Eur. J. Biochem.* — 1983. — № 134. — P. 1–6.
12. Fagerhol M.K., Andersson K.B., Naess-Andresen C.F. et al. Calprotectin (the L1 leukocyte protein) / In: Smith V.L., Dedman J.R., eds. *Stimulus Response Coupling: The Role of Intracellular Calcium-binding Proteins.* — Boston, Boca Raton: CRC Press; 1990. — P. 187–210.
13. Dale I., Brandtzaeg P., Fagerhol M.K. et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1985. — № 84. — P. 24–34.
14. Steinbakk M., Naess-Andresen C.F., Lingaas E. et al. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin // *Lancet.* — 1990. — № 336. — P. 763–765.
15. Clohessy P.A., Golden B.E. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence // *Scand. J. Immunol.* — 1995. — № 42. — P. 551–556.
16. Sohnle P.G., Hahn B.L., Santhanagopalan V. Inhibition of *Candida albicans* growth by calprotectin in the absence of direct contact with the organisms // *J. Infect. Dis.* — 1996. — № 174. — P. 1369–1372.
17. Luger N., Stoll R., Kucharzik T. et al. Immunohistochemical distribution and serum levels of the Ca(2+)-binding proteins MRP8, MRP14 and their heterodimeric form MRP8/14 in Crohn's disease // *Digestion.* — 1995. — № 56. — P. 406–414.
18. Luger N., Stoll R., Schmid K.W. et al. The myeloid related protein MRP8/14 (27E10 antigen)-usefulness as a potential marker for disease activity in ulcerative colitis and putative biological function // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1995. — № 25. — P. 659–664.
19. Berntzen H.B., Olmez U., Fagerhol M.K. et al. The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Scand. J. Rheumatol.* — 1991. — № 20. — P. 74–82.
20. Holt J., Fagerhol M.K., Dale I. Quantitation of a leukocyte protein (L1) in urine // *Acta Paediatr. Scand.* — 1983. — № 72. — P. 615–616.
21. Roseth A.G., Fagerhol M.K., Aadland E. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1992. — № 27. — P. 793–798.
22. Roseth A.G., Aadland E., Jahnsen J. et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein // *Digestion.* — 1997. — № 58. — P. 176–180.
23. Roseth A.G., Schmidt P.N., Fagerhol M.K. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — № 34. — P. 50–54.
24. Roseth A.G., Kristinsson J., Fagerhol M.K. et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1993. — № 28. — P. 1073–1076.
25. Meling T.R., Aabakken L., Roseth A. et al. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — № 31. — P. 339–344.
26. Berni Canani R. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — № 36. — P. 467–470.
27. Tibble J.A. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test // *Gut.* — 1999. — № 45. — P. 362–366.
28. Husebye E., Ton H., John B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — № 96. — P. 2683–2687.
29. Ton H. et al. Improved assay for fecal calprotectin // *Clin. Chim. Acta.* — 2000. — № 292. — P. 41–54.
30. Tibble J. et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohns disease // *Gut.* — 2000. — № 47. — P. 506–513.
31. Ulrika Lorentzon Fagerberg // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* — № 37. — P. 468–472.
32. Olafsdottir E. et al. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children // *Acta Paediatr.* — 2002. — № 91. — P. 45–50.
33. Golden B.B. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — № 34. — P. 324.
34. Campeotto F. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* — 2004. — № 89. — P. F353–F355.
35. Bunn S.K. et al. Faecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — № 32. — P. 171–177.
36. Bunn S.K. et al. Faecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — № 33. — P. 14–22.
37. Costa F. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation // *Dig. Liver Dis.* — 2003. — № 35. — P. 642–647.
38. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — № 39. — P. 1017–1020.
39. Tibble J.A. et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2000. — № 119. — P. 15–22.
40. Costa F. et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohns disease // *Gut.* — 2005. — № 54. — P. 364–368.
41. Thjodleifsson B. et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? // *Gastroenterology.* — 2003. — № 124. — P. 1728–1737.
42. Berni Canani R. et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — № 42. — P. 9–15.
43. Limburg P.J. et al. Faecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — № 95. — P. 2831–2837.
44. Carroccio A. et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children // *Clin. Chem.* — 2003. — № 49 (pt 1). — P. 861–867.
45. Summerton C.B. et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — № 14. — P. 841–845.
46. Fagerberg U.L. et al. Faecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — № 37. — P. 468–472.
47. Nissen A.C. et al. Faecal calprotectin in healthy term and preterm infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — № 38. — P. 107–108.
48. Rugtveit J., Fagerhol M.K. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — № 34. — P. 323–325.
49. Tibble J.A. et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease // *Gastroenterology.* — 2002. — № 123. — P. 450–460.

О.Ф. Татьянанина, А.С. Потапов, Л.С. Намазова, Е.Г. Цимбалова, А.Г. Кучеренко, М.М. Лохматов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей

АВТОРАМИ ИЗУЧЕНЫ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА) У ДЕТЕЙ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА ПОВЫШАЕТСЯ, КОРРЕЛИРУЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ БОЛЕЗНИ, А ТАКЖЕ С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА. ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН МОЖЕТ СЛУЖИТЬ НАДЕЖНЫМ МАРКЕРОМ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, БОЛЕЗнь КРОНА, ДИАГНОСТИКА, ДЕТИ.

46

Контактная информация:

Татьянина Ольга Федоровна,
аспирант отделения гастроэнтерологии
с гепатологической группой
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-15-82
Статья поступила 12.12.2007 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хронические рецидивирующие воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящие к необратимому нарушению его структуры и функции [1]. В настоящее время диагностика и лечение ВЗК являются одной из наиболее сложных областей в детской гастроэнтерологии [2].

Распространенность ВЗК в разных регионах имеет широкий диапазон. По данным разных авторов, частота НЯК составляет 30–240 случаев, а БК — 10–150 случаев на 100 тыс. населения. В последнее время отмечается рост заболеваемости НЯК и БК и «омоложение» этой патологии [3]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 20–40 лет, однако заболевание наблюдается как среди младенцев, так и у лиц пожилого возраста. Распространенность ВЗК в России точно не известна. Эпидемиологические исследования, проведенные в Московской области, свидетельствуют о преобладании тяжелых форм ВЗК с высокой летальностью (в 3 раза выше, чем в большинстве стран). Неблагополучная эпидемиологическая картина во многом связана с поздней диагностикой заболеваний [4].

Действительно, ВЗК до настоящего времени остаются крайне трудными для диагностики. Решающую роль в постановке диагноза НЯК и БК играют различные, в основном, инвазивные инструментальные методы исследования (см. стр. 39–45). Инвазивный характер данных методов является препятствием для проведения диагностических процедур всякий раз, когда это требуется для оценки активности заболевания. В последние годы остро

O.F. Tatianina, A.S. Potapov, L.S. Namazova,
Ye.G. Tsimbalova, A.G. Kucherenko, M.M. Lokhmatov

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

**Faecal Calprotectin
in noninvasive diagnostics
of the inflammatory enteric
diseases among children**

THE AUTHORS STUDIED THE OPPORTUNITIES TO DEFINE THE LEVEL OF FAECAL CALPROTECTIN IN DIAGNOSTICS OF THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES (GROHN'S DISEASE AND COLITIS GRAVIS) AMONG CHILDREN. IT WAS ESTABLISHED THAT CHILDREN, SUFFERING FROM THE INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES, THE CONCENTRATION OF FAECAL CALPROTECTIN INCREASES, THUS, CORRELATING WITH THE CLINICAL AND ENDOSCOPIC ACTIVITY OF THE DISEASE, AS WELL AS WITH THE SPREAD OF THE INTESTINAL IMPAIRMENT. FAECAL CALPROTECTIN MAY BE A RELIABLE MARKER OF THE INFLAMMATION ACTIVITY IN THE EVENT OF GROHN'S DISEASE AND COLITIS GRAVIS.

KEY WORDS: FAECAL CALPROTECTIN, INFLAMMATORY ENTERIC DISEASES, COLITIS GRAVIS, GROHN'S DISEASE, DIAGNOSTICS, CHILDREN.

встала проблема поиска качественного, неинвазивного и недорогого маркера активности кишечного воспаления, который можно было бы использовать в повседневной клинической практике, что особенно актуально для педиатрии.

С 1992 г. предлагается использовать в качестве подобного маркера фекальный кальпротектин (ФК) [5]. Кальпротектин — белок, принадлежащий к группе кальций-связанных протеинов, который состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей, с общей молекулярной массой 36,5 кДа [6, 7]. В большом количестве ФК содержится в нейтрофилах и составляет до 60% белка цитоплазмы и 5% общего количества белка нейтрофила. Увеличение уровня ФК, отмеченное при ВЗК, является прежде всего результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишки [8].

В 2002 г. Fagerberg и соавт. провели исследование для определения референтных уровней ФК у 117 здоровых детей в возрасте 4–17 лет [9]. Было установлено, что медиана концентрации ФК составляет 14 мкг/г. В многочисленных зарубежных работах исследована роль ФК у детей с ВЗК [10–14]. Медианы концентраций кальпротектина варьировали и составляли от 58 до 340 мкг/г, кроме того, отмечено, что у детей первого года жизни концентрация кальпротектина по сравнению со здоровыми детьми более старшего возраста или взрослыми была увеличена более чем в 10 раз [13, 15]. *В России до настоящего времени не проводили ни одного исследования, посвященного изучению роли ФК в диагностике ВЗК у детей.

Цель исследования — изучить значение определения фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 62 ребенка с ВЗК в возрасте от 2,1 до 17,6 года, в том числе 42 ребенка с НЯК и 20 детей с БК. Референтную группу составили 11 практически здоровых детей.

Диагнозы НЯК и БК были поставлены на основании данных клиничко-лабораторных, иммунологических, эндоскопических и морфологических методов исследования. Для определения клинической активности НЯК у детей использовали балльную шкалу Rachmilewitz [16], которая учитывает частоту стула и выраженность гемоколита в течение недели, общее состояние пациента, интенсивность абдоминального болевого синдрома, наличие или отсутствие лихорадки, внекишечных проявлений, а также лабораторные показатели — уровень гемоглобина и СОЭ. Каждый критерий оценивали в баллах. Сумма баллов 0–4 соответствовала ремиссии заболевания, 5–10 — низкой, 11–15 — средней, более 16 баллов — высокой степени активности НЯК.

Клиническую активность БК определяли с помощью педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) [17]. Педиатрический индекс оценивает интенсивность болей в животе, частоту, консистенцию стула, выраженность гемоколита, самочувствие пациента, отставание в физическом развитии (масса тела, рост), болезненность при пальпации живота, наличие или отсутствие параректальных проявлений (фистула, абсцесс), наличие внекишечных проявлений, а также данные лабораторных исследований — гематокрит, СОЭ, содержание альбумина в крови. Минимальная сумма баллов — 0 баллов, максимальная — 100 баллов. Чем больше сумма баллов, тем выше активность БК.

Колоноскопия с биопсией из всех отделов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки (лестничная биопсия) была проведена всем детям с НЯК и БК. Оценку эндоскопической активности НЯК проводили с использованием эндоскопического индекса Rachmilewitz, который учитывает наличие грануляций слизистой оболочки кишки, характер сосудистого рисунка, наличие контактной или спонтанной кровоточивости, наличие или отсутствие язв, эрозий, а также наложений слизи, фибрина и гноя на поверхности слизистой оболочки кишки. Оценку проводили по максимально измененному сегменту кишки, без учета протяженности поражения: 0 баллов — эндоскопическая ремиссия, 1–4 балла — низкая, 5–8 баллов — умеренная, 9 баллов и более — высокая эндоскопическая активность. Оценку эндоскопической активности БК проводили с помощью Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD). При этом учитывали протяженность поражения, наличие и выраженность язвенных дефектов, наличие стенозов и проходимость кишечника. Каждый пункт предусматривал оценку от 0 до 3 баллов.

ФК определяли в образцах кала, взятых во время одной дефекации с последующим проведением процедуры иммуноферментного анализа. Использовали стандартные наборы фирмы Buchlmann (Швейцария). Собранные образцы кала могли храниться охлажденными при температуре 2–8°C до 6 дней. Замораживание образцов не проводилось, так как оно может привести к завышенным значениям концентрации ФК. Преаналитический этап заключался в предварительной процедуре экстракции образцов кала. В пустую взвешенную полипропиленовую пробирку помещали 50–100 мг образца кала и 2,5–5,0 мл буферного раствора для экстракции (1 объем кала к 49 объемам буферного раствора). Смесь в течение 30 мин энергично встряхивали на вортексе на самой высокой скорости для получения гомогената кала. 1,5 мл гомогената переносили в чистую пробирку для последующего центрифугирования в течение 5 мин при 10 000 об/мин. Полученный супернатант помещали в чистую пробирку и хранили при $t \leq -20^\circ\text{C}$. Стабильность экстрактов сохраняется в течение 4 мес.

Дальнейшее тестирование проводили с помощью иммуноферментного метода (ELISA), позволяющего определить антиген кальпротектина с помощью моноклональных антител. Моноклональные «захватывающие» антитела, высокоспецифичные к гетеродимерам и полимерным комплексам кальпротектина, сорбированы в лунках микропланшета. После этапа промывки «детектирующие» антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, выявляют молекулы кальпротектина, связанные с моноклональными антителами, сорбированными в лунках микропланшета. После второй инкубации и последующего за ней этапа промывки добавляют раствор субстрата, содержащий тетраметилбензидин с образованием голубого окрашивания. Развитие окраски останавливается добавлением стоп-раствора (голубое окрашивание сменяется желтым). Интенсивность абсорбции измерялась при помощи микропланшетного фотометра при длине волны 450 нм. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации кальпротектина. Расчет результатов производили с помощью калибровочной кривой.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для непрерывных нормально распределенных переменных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Оценка

* Подробно эта информация представлена на стр. 39–45.

значимости различий средних осуществлялась с использованием *t*-критерия. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и модифицированный *t*-критерий с поправкой Бонферрони. Для определения связи признаков использовали параметрические [коэффициент линейной корреляции Пирсона (*r*)] и непараметрические [коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r_s*)] критерии. Связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивалась как слабая, 0,5–0,7 — как умеренная, более 0,7 — как сильная. Статистически значимыми считали различия при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст детей с ВЗК составил $11,4 \pm 0,7$ года (с НЯК — $10,6 \pm 0,9$ года, с БК — $12,9 \pm 0,8$ года). Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1. Из обследованных детей с ВЗК большую часть составили мальчики (58%). Пациенты мужского пола преобладали в группе детей 2–6 лет (13 мальчиков по сравнению с 2 девочками), среди детей 7–11 лет мальчиков было в 1,5 раза больше, чем девочек, а среди старших детей 12–17,5 лет мальчиков и девочек было поровну.

При проведении корреляционного анализа выявлена слабая функциональная связь между возрастом детей и концентрацией ФК в образцах стула ($r_s = 0,3$; $p = 0,05$).

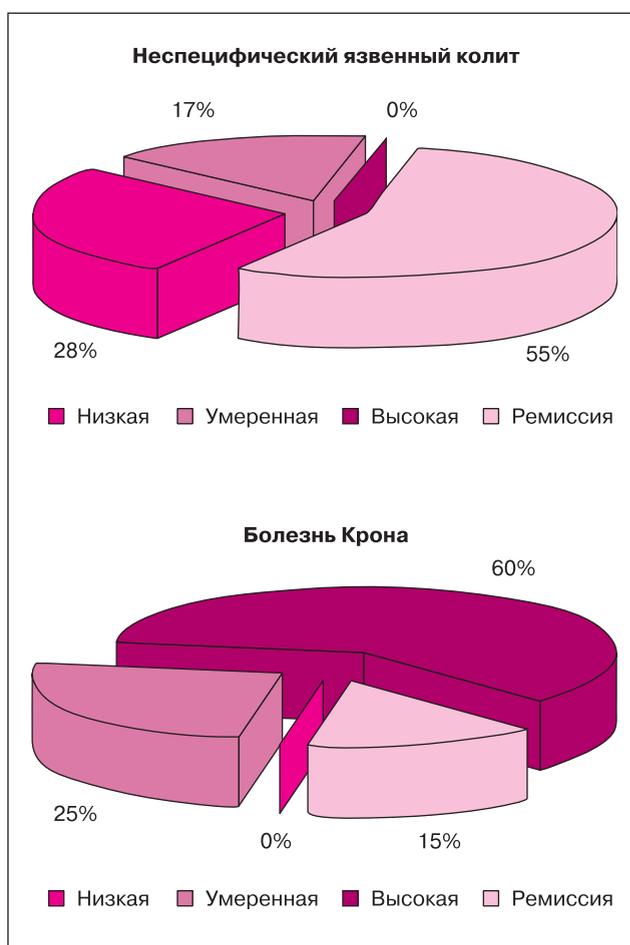
В группе детей с НЯК пациентов с высокой активностью заболевания не было, средняя степень активности выявлена у 7 детей, низкая активность — у 12. Ремиссия НЯК была констатирована у 23 детей. Высокая активность воспалительного процесса в группе детей с БК отмечена у 12 детей, средняя — у 5, низкая степень активности в этой группе не выявлена ни у одного ребенка. В стадии ремиссии болезни находились 3 пациента (рис. 1).

Среднее значение концентрации ФК в образцах стула у детей референтной группы составило $33,27 \pm 6,64$ мкг/г ($n = 10$), а у детей с ВЗК — $164,7 \pm 12,31$ мкг/г (то есть, в 4,95 раза выше по сравнению с контролем; $p < 0,001$). У детей с НЯК и БК средние концентрации ФК составили $151,1 \pm 14,5$ и $193,4 \pm 22,06$ мкг/г соответственно, что статистически значимо отличало их от контрольных значений ($p < 0,001$) (рис. 2).

Существенных различий концентраций ФК в образцах стула у детей с НЯК и БК не выявлено ($p = 0,108$). Высокий уровень ФК отмечен у 71% больных НЯК и у 75% пациентов с БК. Нормой считали значение концентрации ФК в интервале от 0 до 76,7 мкг/г ($M \pm 1,5\sigma$).

Тест на ФК был положительным у 49 пациентов с ВЗК, ложноотрицательным — у 13 больных. В контрольной группе из 11 человек у 10 условно здоровых детей проба оказалась отрицательной, у 1 ребенка — ложноположительной. Чувствительность ФК по отношению к ВЗК составила 79%, специфичность — 90,9%, эффективность — 80,8%, положительная прогностическая ценность — 98%, отрицательная — 43,4%. В качестве сравнения приведем результаты других исследователей. Так, по данным J.A. Tibble и соавт. чувствительность ФК в диагностике предстоящего обострения ВЗК составила 90%, специфичность — 83% [18], в

Рис. 1. Распределение детей по степеням клинической активности воспалительных заболеваний кишечника



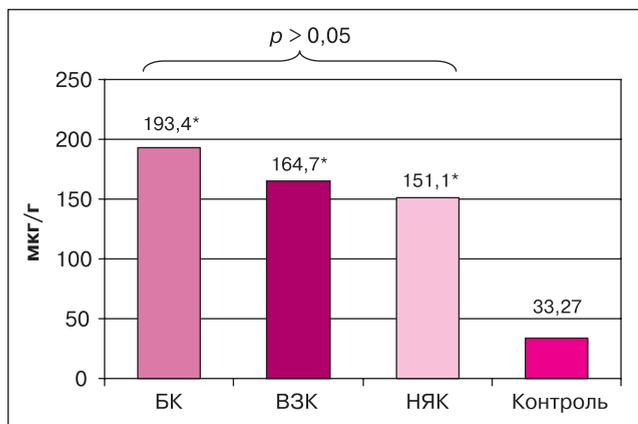
исследовании A. Carroccio и соавт. чувствительность достигла 100%, а специфичность — 95% [11]. Напротив, в работе Costa и соавт. специфичность для прогнозирования обострения при БК составила всего 43% [19].

С повышением клинической активности заболевания как у детей с НЯК, так и у пациентов с БК отмечалось увеличение уровня ФК (табл. 2).

При проведении множественных сравнений с использованием *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони выявлено статистически значимое повышение средних значений ФК в группах детей с ремиссией, низкой, умеренной степенями клинической активности НЯК, а также в группах с умеренной и высокой степенями PCDAI по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Значения ФК у детей с умеренной степенью активности воспалительного процесса в группе с НЯК и в группе с БК между собой значимо не отличались ($p > 0,1$). В группе детей с НЯК в периоде ремиссии содержание ФК в образцах стула было в 2,8 раза больше, чем в группе условно здоровых детей ($p < 0,05$), что свидетельствует об активности воспалительного процесса, сохраняющегося и в период

Таблица 1. Распределение детей с воспалительными заболеваниями кишечника по возрасту

	2–6 лет	7–11 лет	12–17,6 года
Неспецифический язвенный колит	14	4	24
Болезнь Крона	10	6	13
Всего	15 (24%)	10 (16%)	37 (60%)

Рис. 2. Концентрации фекального кальпротектина у детей с ВЗК

Примечание:

* — $p < 0,001$.

НЯК — неспецифический язвенный колит;

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника;

БК — болезнь Крона.

ремиссии. У пациентов с БК показатели ФК в стадии ремиссии достигали уровня референтных значений и значительно отличались от аналогичных показателей в период обострения ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что у всех детей с клинической ремиссией БК имела место и эндоскопическая ремиссия заболевания. В группе детей с ремиссией НЯК эндоскопическая ремиссия наблюдалась только в 4 (17%) случаях. Выявлена прямая связь средней силы между концентрацией ФК и клинической активностью заболевания при НЯК и БК ($r_s = 0,717$ и $p < 0,0001$; $r_s = 0,6$ и $p < 0,01$ соответственно), а также между клинической активностью при НЯК и БК и эндоскопической ак-

тивностью при этих болезнях ($r_s = 0,659$ и $p = 0,0001$; $r_s = 0,658$ и $p = 0,002$ соответственно). Полученные данные совпадают с результатами работ зарубежных ученых. В исследовании Roseth и соавт. [20] доказано, что уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной при эндоскопическом исследовании. Випп и соавт. (2001) повторили это исследование у детей с ВЗК и получили аналогичные результаты [10].

Колоноскопия с лестничной биопсией была проведена всем детям с НЯК и БК. Тотальное поражение толстой кишки (панколит) выявлено у 14 детей с НЯК, у 5 из них отмечался панколит с ретроградным илеитом. В группе детей с БК изолированного поражения толстой кишки не было, преобладало сочетанное поражение толстой и подвздошной кишки (илеоколит; 14 человек). При колоноскопии дистальные формы поражения толстой кишки (проктосигмоидит и проктит) в группе НЯК выявлены у 22 и 6 пациентов соответственно; среди больных с БК проктосигмоидит был отмечен у 3 детей. Среди пациентов с БК выявлены 3 ребенка с сочетанным поражением толстой кишки, подвздошной кишки и верхних отделов ЖКТ. Отмечено, что по мере роста количества пораженных сегментов кишечника (как при НЯК, так и при БК) концентрация ФК возрастает (табл. 3).

Максимальные значения ФК выявлены у детей с НЯК при сочетанном поражении толстой и терминального отдела подвздошной кишки ($252 \pm 25,3$ мкг/г), а также у детей с БК при сочетании поражения верхних отделов ЖКТ и илеоколита ($245,9 \pm 22,36$ мкг/г; статистически значимые различия уровня ФК в этих группах отсутствовали — $p > 0,1$). У детей с илеоколитом в группе пациентов с БК среднее значение ФК составило 211 ± 25 мкг/г и статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у больных с илеоколитом в группе НЯК. Статистически значимые

Таблица 2. Значения фекального кальпротектина у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона в зависимости от степени клинической активности ($M \pm m$)

Клиническая активность	Концентрация фекального кальпротектина в образцах стула, мкг/г			
	n	Неспецифический язвенный колит	n	Болезнь Крона
Ремиссия	23	$94,43 \pm 13,23^*$	3	$36,83 \pm 8,88$
Низкая	12	$193,14 \pm 24,02^*$	—	—
Умеренная	7	$253,17 \pm 26,85^*$	5	$208,6 \pm 34,42^*$
Высокая	—	—	12	$226,2 \pm 23,55^*$

Примечание:

* — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

Таблица 3. Концентрация фекального кальпротектина у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с различным объемом поражения кишечника ($M \pm m$)

Объем поражения	Концентрация фекального кальпротектина в образцах стула, мкг/г			
	n	Неспецифический язвенный колит	n	Болезнь Крона
Проктит	6	$57,6 \pm 18,47$	—	—
Проктосигмоидит	22	$124,4 \pm 17,48^*$	3	$58,57 \pm 13,13$
Панколит	13	$222,8 \pm 21,47^*$	—	—
Илеоколит	5	$252 \pm 25,3^*$	14	$211 \pm 25^*$
Илеоколит с поражением верхних отделов ЖКТ	—	—	3	$245,9 \pm 22,36^*$

Примечание:

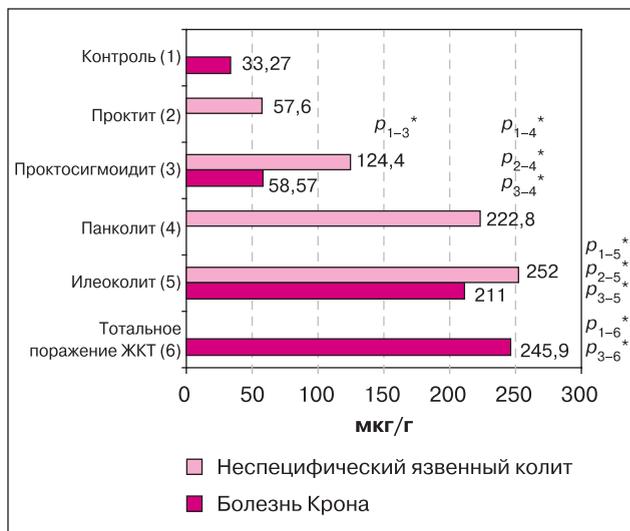
* — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

различия показателя ФК в группах детей с НЯК и БК и поражением только дистальных отделов также отсутствовали ($p > 0,05$). Отмечено статистически значимое повышение средних значений ФК у детей с НЯК в группах с проктосигмоидитом, панколитом и илеоколитом по сравнению с контрольной группой, а также у детей с БК в группах с илеоколитом и тотальным поражением ЖКТ ($p < 0,05$) (рис. 3). Выявлена связь умеренной силы между концентрацией ФК и объемом поражения кишечника, как при НЯК, так и при БК ($r_s = 0,562$ и $p < 0,05$; $r_s = 0,655$ и $p < 0,001$ соответственно). Выявленные закономерности объясняются следующим: увеличение площади пораженной поверхности кишечника при ВЗК сопровождается нарастанием воспалительной инфильтрации, в том числе полиморфноядерными лейкоцитами, что неизбежно ведет к их миграции в просвет кишечника, разрушению и последующему выходу цитоплазматических белков, в частности ФК (то есть по уровню ФК можно косвенно судить об объеме поражения и массивности инфильтрации).

При оценке эндоскопической активности (при НЯК — с помощью индекса Rachmilewitz, при БК — с помощью простого эндоскопического индекса активности SES-CD) высокая степень активности выявлена только в группе пациентов с БК (в 2 случаях), в группе с умеренной эндоскопической активностью было по 11 детей с НЯК и БК. Низкую активность наблюдали только у детей с НЯК (27 человек), а эндоскопическая ремиссия выявлена у 4 детей с НЯК и у 7 детей с БК (табл. 4).

По мере нарастания эндоскопической активности у пациентов как с НЯК, так и с БК увеличивалось содержание ФК в образцах стула. В группе детей с НЯК у больных со средней и низкой эндоскопической активностью концентрация ФК была выше по сравнению с пациентами в состоянии ремиссии и контрольной группой ($p < 0,05$). У пациентов с БК наблюдалась аналогичная картина, то есть концентрация ФК в группе с высокой и средней эндоскопической активностью была выше по сравнению с пациентами в состоянии ремиссии и контрольной группой ($p < 0,05$). Статистически значимых различий концентрации ФК у пациентов с НЯК и БК в группе с умеренной эндоскопической активностью не было ($p > 0,05$). Концентрация ФК в ремиссию НЯК по своим значениям приближалась к контрольным значениям и значимо не отличалась от них ($p > 0,05$). Известно, что при ВЗК не существует идеального индекса для оценки активности и тяжести течения заболевания, поэтому клиническая и эндоскопическая ремиссии не всегда совпадают. Только у 30% больных с клинической ремиссией заболевания она подтверждается эндоскопически [21]. Из всей группы детей с язвенным колитом только у 4 детей с эндоскопической ремиссией НЯК была клиническая ремиссия заболевания и именно у них отмечались самые низкие значения

Рис. 3. Концентрация фекального кальпротектина в зависимости от объема поражения



Примечание:

* — $p < 0,05$.

ФК ($51,12 \pm 8,22$ мкг/г) по сравнению с контрольной группой. Значения ФК в ремиссию БК также значимо не отличались от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Тем не менее как и в случае с НЯК, дети с эндоскопической и клинической ремиссией БК ($n = 3$) имели наименьшие значения ФК ($36,83 \pm 8,88$ мкг/г) (рис. 4).

Различий между концентрациями ФК в группе с НЯК и БК в период ремиссии также не было ($p = 0,277$). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между концентрацией ФК и эндоскопической активностью воспаления при НЯК и БК ($r_s = 0,635$ и $p = 0,0001$; $r_s = 0,594$ и $p = 0,007$ соответственно), а также наличие высокой степени корреляции между эндоскопическим индексом и объемом поражения кишечника ($r_s = 0,686$ и $p = 0,0001$; $r_s = 0,789$ и $p = 0,007$).

Известно, что в основе патогенеза ВЗК лежит нарушение иммунного ответа, приводящее к развитию неспецифического воспаления в стенке и слизистой оболочке кишки. Воздействие иммунных комплексов и медиаторов воспаления (эйкозаноидов, гистамина, кининов, цитокинов, активных форм кислорода, NO) на клетки кишечной стенки способствует ее повреждению и деструкции ткани [22]. Выделение с калом ФК — белка нейтрофилов, составляющих существенную часть воспалительного инфильтрата при ВЗК, отражает переход клеток воспаления в просвет кишечника. Таким образом, чем более выражено воспаление, тем тяжелее местные и системные проявления

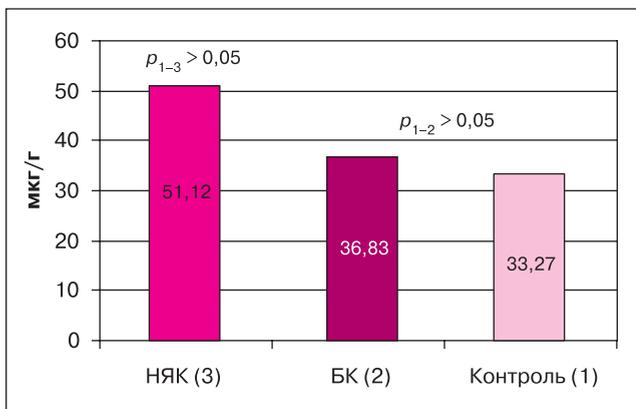
Таблица 4. Концентрация фекального кальпротектина у детей в зависимости от эндоскопической активности ($M \pm m$)

Эндоскопическая активность	Концентрация фекального кальпротектина, мкг/г			
	n	Неспецифический язвенный колит	n	Болезнь Крона
Низкая	27	$126,5 \pm 15,72^*$	—	—
Умеренная	11	$247,8 \pm 16,79^*$	11	$244,3 \pm 21,38^*$
Высокая	—	—	2	$227,3 \pm 21,4^*$
Ремиссия	4	$51,12 \pm 8,22$	7	$103,7 \pm 33,3$

Примечание:

* — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

Рис. 4. Концентрация фекального кальпротектина у детей с полной клинической и эндоскопической ремиссией



Примечание:

НЯК — неспецифический язвенный колит;
БК — болезнь Крона.

ВЗК. Маркером этого воспаления может быть ФК. Это было подтверждено результатами проведенных исследований. Выявлено, что концентрация ФК в образцах стула у детей с ВЗК значительно увеличена по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Определена слабая зависимость концентрации ФК от возраста обследованных детей ($r_s = 0,3$; $p = 0,05$). С другой стороны, было установлено, что у детей с НЯК и БК по мере увеличения клинической активности заболеваний нарастает концентрация ФК. Аналогичная ситуация складывается и при усилении местных проявлений воспаления при ВЗК, то есть с увеличением эндоско-

пических индексов активности концентрация ФК становится выше. Состояние эндоскопической ремиссии сопровождается уменьшением концентрации ФК, которая значимо не отличалась от референтных значений. Впрочем, самые низкие концентрации ФК, приближающиеся по своим значениям к контрольным, отмечались у детей, имеющих полную клинико-эндоскопическую ремиссию. Таким образом, ФК может служить надежным маркером активности воспаления при ВЗК, а при динамическом наблюдении детей с НЯК и БК нормальные значения ФК могут быть свидетельством полной клинико-эндоскопической ремиссии. Результаты нашего исследования совпадают с данными Roseth и соавт. и Bunn и соавт. [10, 20]. Подводя итог нашего исследования, необходимо сказать, что на концентрацию ФК в образцах стула оказывает влияние не только активность местного и системного воспаления, но и его распространенность. Так, у детей с НЯК при сочетанном поражении толстой и терминального отдела подвздошной кишки и у детей с тотальным поражением ЖКТ при БК отмечались самые высокие показатели ФК. При дистальных формах поражения толстой кишки (проктосигмоидит, проктит) регистрировались меньшие значения, статистически значимо отличающиеся от таковых при распространенных формах поражения. Поэтому степень повышения уровня ФК может косвенно свидетельствовать об объеме поражения. Чувствительность и специфичность теста на ФК для диагностики воспалительных заболеваний кишечника составили 79 и 90,9% соответственно. Таким образом, ФК отражает активность воспалительного процесса в кишечнике у детей с ВЗК и является простым, безопасным, высокоинформативным тестом, потенциально способным уменьшить количество агрессивных исследований у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 99–102.
2. Щербаков П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит // Детский доктор. — 2000. — № 4. — С. 22–26.
3. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия. — 2001. — № 6.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: Триада. — 2002. — С. 8.
5. Roseth A.G., Fagerhol M.K., Aadland E. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study // Scand. J. Gastroenterol. — 1992. — № 27. — P. 793–798.
6. Dale I., Fagerhol M.K., Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen // Eur. J. Biochem. — 1983. — № 134. — P. 1–6.
7. Fagerhol M.K., Andersson K.B., Naess-Andresen C.F. et al. Calprotectin (the L1 leukocyte protein) / In: Smith V.L., Dedman J.R., eds. Stimulus Response Coupling: The Role of Intracellular Calcium-binding Proteins. Boston, Boca Raton: CRC Press; 1990. — P. 187–210.
8. Roseth A.G., Schmidt P.N., Fagerhol M.K. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — № 34. — P. 50–54.
9. Ulrika Lorentzon Fagerberg // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2002. — № 37. — P. 468–472.
10. Bunn S.K. Faecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — № 32. — P. 171–177.
11. Carroccio A. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children // Clin. Chem. — 2003. — № 49 (pt 1). — P. 861–867.

12. Berni Canani R. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice // Dig. Liver Dis. — 2004. — № 36. — P. 467–470.
13. Olafsdottir E. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children // Acta Paediatr. — 2002. — 91. — P. 45–50.
14. Nissen A.C. Faecal calprotectin in healthy term and preterm infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2004. — № 38. — P. 107–108.
15. Campeotto F. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2004. — № 89. — P. F353–F355.
16. Rachmilewitz D. Coated mesalazine versus sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial // BMJ. — 1989. — V. 82. — P. 82.
17. Loonen H.J., Griffiths A.M. et al. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — V. 36, № 1. — P. 90–95.
18. Tibble J.A. et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // Gastroenterology. — 2000. — № 119. — P. 15–22.
19. Costa F. et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease // Gut. — 2005. — № 54. — P. 364–368.
20. Roseth A.G., Aadland E., Jahnsen J. et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein // Digestion. — 1997. — 58. — P. 176–180.
21. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. Шептулина А.А. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 500.
22. Белоусова Е.А. Иммуные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции // Материалы 15 Юбилейной школы-семинара им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». — 1999. — С. 48–56.



Легкость управления на всех этапах анестезии



Регистрационное свидетельство П №016015/01 от 25.11.04. Более подробную информацию можно получить в компании ООО "Эбботт Лабораториз" по адресу: 115114, Россия, Москва, Дербеневская наб., 11, корп. А
Тел.: + 7 495 913 75 23, Факс: + 7 495 913 68 47



СЕВОРАН

СЕВОФЛУРАН

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ для врачей (не для пациентов)

Форма выпуска: флаконы 250 мл

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенированным препаратам, подтвержденная или подозреваемая генетическая восприимчивость к развитию злокачественной гипертермии

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ применяется при нарушении функции почек и при нейрохирургических вмешательствах

БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ. Беременность - категория В. Роды: В клиническом исследовании продемонстрирована безопасность севофлурана для матери и новорожденного при его применении для наркоза при кесаревом сечении. Безопасность севофлурана во время родовой деятельности и при обычных родах не установлена. Женщины, кормящие грудью: сведений о выведении севофлурана с грудным молоком нет

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Как и все мощные средства для ингаляционного наркоза, севофлуран может вызвать дозозависимое подавление функции сердца и дыхания. Основными нежелательными явлениями являются тошнота, рвота, усиление кашля, снижение или повышение артериального давления, агитация, сонливость после выхода из общей анестезии, озноб, брадикардия, тахикардия, головокружение, повышенное слюноотделение, дыхательные нарушения (апноэ после интубации, ларингоспазм) и лихорадка. Описаны редкие случаи послеоперационного гепатита, злокачественной гипертермии, аллергические реакции и судороги. У детей наблюдались случаи самостоятельно проходящих дистонических движений. Большинство нежелательных реакций являются легкими или умеренными и преходящими

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Безопасность и эффективность севофлурана подтверждена при одновременном применении с различными препаратами, которые часто используются в хирургической практике, в том числе средствами, влияющими на функцию центральной и вегетативной нервной системы, миорелаксантами, антимикробными препаратами, включая аминогликозиды, гормонами и их синтетическими заменителями, препаратами крови и сердечно-сосудистыми средствами, включая адреналин. Севоран оказывает действие на интенсивность и длительность нейромышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами

Смотри полную информацию о препарате в инструкции по применению

PRRU-ABB-SEV13(08/07)

А.А. Алиханов¹, Е.М. Перепелова²¹ Российский государственный медицинский университет, Москва² Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Роль внутрисосудистого контрастного усиления в визуализации острого диссеминированного энцефаломиелимита

В СТАТЬЕ ОПИСАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ И КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ У 38 ДЕТЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМ ДИАГНОЗОМ «ОСТРЫЙ ДИССЕМНИРОВАННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ». ОХАРАКТЕРИЗОВАНЫ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА В ОЧАГАХ ОСТРОГО ДИССЕМНИРОВАННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА И ОЦЕНЕНА РОЛЬ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ ПОЗВОЛЯЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ ХАРАКТЕР ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА, ИДЕНТИФИЦИРОВАТЬ ИСТИННЫЙ ОБЪЕМ ВОВЛЕЧЕННЫХ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ И ОБЪЕКТИВНО ОЦЕНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ОСТРОМ ДИССЕМНИРОВАННОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ. ВЫЯВЛЕННЫЙ СПЕКТР ВАРИАНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ (ГАДОПЕНТЕТАТ ДИМЕГЛУМИНА, ГАДОБУТРОЛ) И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЙОПРОМИД) В ЗОНАХ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ ДИССЕМНИРОВАННОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ ПРЕДЛАГАЕТСЯ АВТОРАМИ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ПОВЫШЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЭТОГО ТЯЖЕЛОГО И БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ДИССЕМНИРОВАННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ, КОНТРАСТНОЕ УСИЛЕНИЕ, ДЕТИ.

54

Контактная информация:

Алиханов Алихан Амруллахович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры нервных болезней
педиатрического факультета Российского
государственного университета
Адрес: 117513, Москва,
Ленинский проспект, д. 117,
тел. 8 (495) 936-93-71
Статья поступила 22.01.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Визуализация очаговых энцефалитов представляет собой одну из обскурантных сфер нейрорадиологии, поскольку эти зачастую бурно развивающиеся и драматические по клинической реализации заболевания обладают крайне низкой специфичностью компьютерно-томографических (КТ) или магнитно-резонансно-томографических (МРТ) проявлений. Даже своевременно проведенная нейровизуализация зачастую неспособна адекватно соотнести полученные результаты с реальными клинической картиной и лабораторными данными. Динамические структурные метаморфозы воспалительных очагов в мозге универсальны, и их регистрация не позволяет обнаружить нозологическую принадлежность процесса. Кроме того, воспалительные очаги различной этиологии имеют широкую вариабельность биологического «поведения». Наряду с бурно прогрессирующими вирусными энцефалитами, в числе которых можно упомянуть краснушный или герпетический, существует целый ряд «медленных» нейроинфекций, в которых дифференциальная черта между истинным воспалением и неспецифической дегенерацией стерта. Именно в рамки такой патологии укладывается популярный в отечественной неврологии диагноз «энцефалит неясной этиологии», когда неуклонное нарастание клинической симптоматики и усугубление нейрорадиологических проявлений диссоциирует с отсутствием четких данных о возбудителе в лабораторном статусе пациента. Это положение особенно актуально для острого диссеминированно-

А.А. Alichanov¹, E.M. Perepelova²¹ Russian State Medical University, Moscow² I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The role of contrast enhancement in visualization of Acute disseminated encephalomyelitis

IT HAS BEEN DESCRIBED THE RESULTS OF MRI AND CT NEUROVISUALIZATION WITH CONTRAST ENHANCEMENT IN 38 CHILDREN WITH CLINICAL DIAGNOSIS ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS (ADE). THE DISTRIBUTION OF CONTRAST AGENTS IN REGIONS OF ADE HAS BEEN STUDIED AND THE ROLE OF CONTRAST ENHANCEMENT IN DIAGNOSIS OF ITS HAS BEEN ESTIMATED. CONTRAST MEDIA APPLICATION ALLOWS TO DETECT BRAIN LESIONS, TO IDENTIFICATE THE REAL VOLUME OF CEREBRAL TISSUE INCLUDED IN PATHOLOGICAL PROCESS AND TO ESTIMATE THE EFFICACY OF TREATMENT OF ADE. INVESTIGATED VARIANTS OF MRCM (GADOPENTETATE DIMEGLUMINE, GADOBUTROL) AND RCM (IOPROMIDE) DISTRIBUTION IN ZONES OF BRAIN LESIONS IN PATIENTS WITH ADE ARE THE BASIS FOR SPECIFICITY INCREASE OF ADE DIAGNOSIS.

KEY WORDS: ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS, CONTRAST ENHANCEMENT, CHILDREN.

го энцефаломиелита (ОДЭ), чьи клинико-лабораторные приоритеты достаточно расплывчаты, а тяжесть течения и сомнительный прогноз нередко непреодолимы. В этой связи нам представляется актуальным демонстрация собственного опыта в МР- и КТ-визуализации очаговых энцефалитов, чье положение в иерархии современной этиологической классификации не определено в силу отсутствия четкого доказательного типирования возбудителя. Обладают ли МР- или КТ-изображения достаточной достоверностью, для того чтобы ориентировать специалиста в сторону правильного диагноза? Существуют ли МР- или КТ-симптомы, свидетельствующие о проградентном характере поражения мозга? Вот основные вопросы, определившие актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — охарактеризовать особенности распределения контрастного препарата в очагах ОДЭ и оценить роль контрастного усиления в диагностике этого заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2005 по 2008 гг. в отделении лучевой диагностики Российской детской клинической больницы было обследовано 38 детей (21 мальчик и 17 девочек) в возрасте от 2 мес до 16 лет с клиническим диагнозом «острый диссеминированный энцефаломиелит». Основанием для подобной трактовки состояния больных явилось наличие в анамнезе ссылок на недавнюю коревую, краснушную или ОРВИ, явные клинические признаки текущего энцефалита

Рис. 1. Больная Б., 11 лет. Острый диссеминированный энцефаломиелит:

- а) МРТ. Аксиальный срез T2 FSE (TR-4080/TE-85,4);
- б) МРТ. Аксиальный срез T1 SE (TR-320/TE-90);
- в, г) МРТ с внутрисосудистым контрастным усилением (гадобутрол, 5 мл в/в струйно), T1 SE (TR-300/TE-90)

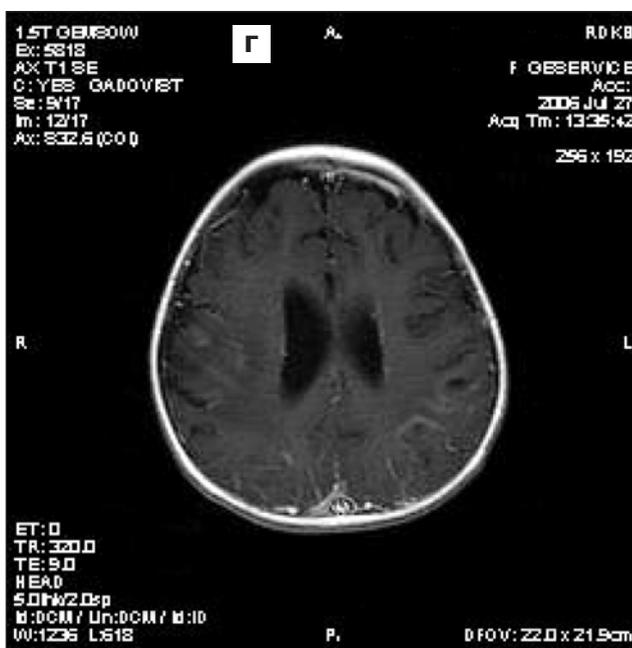
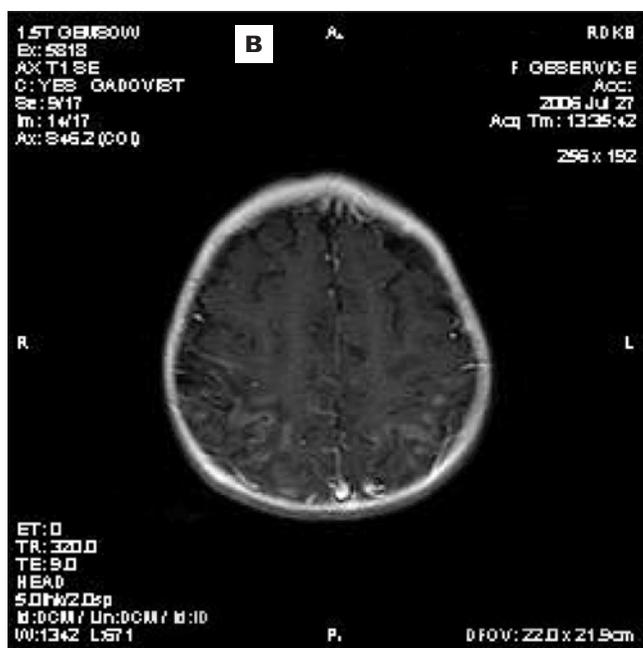
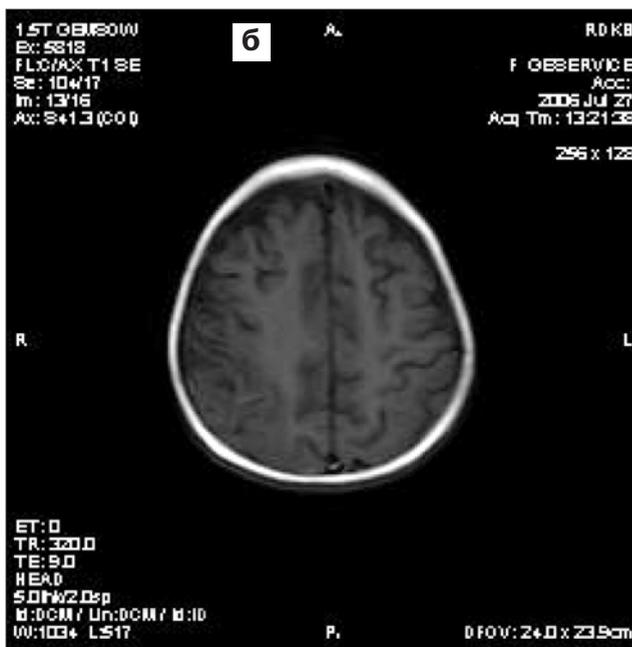
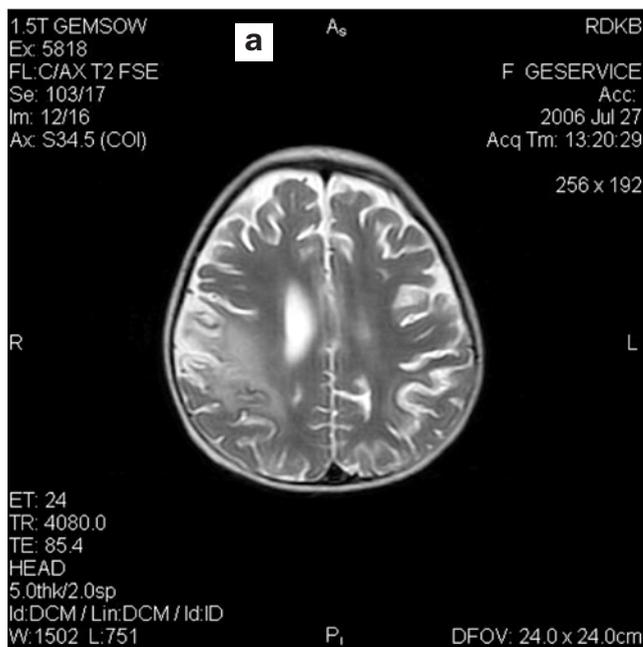
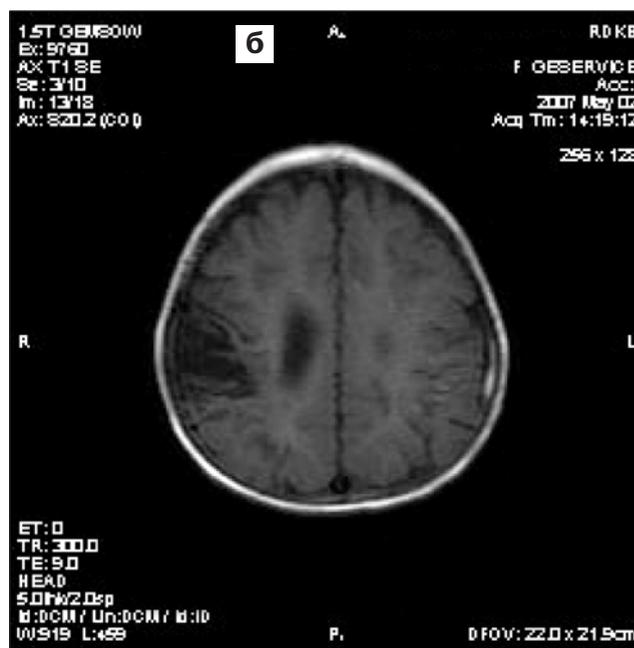
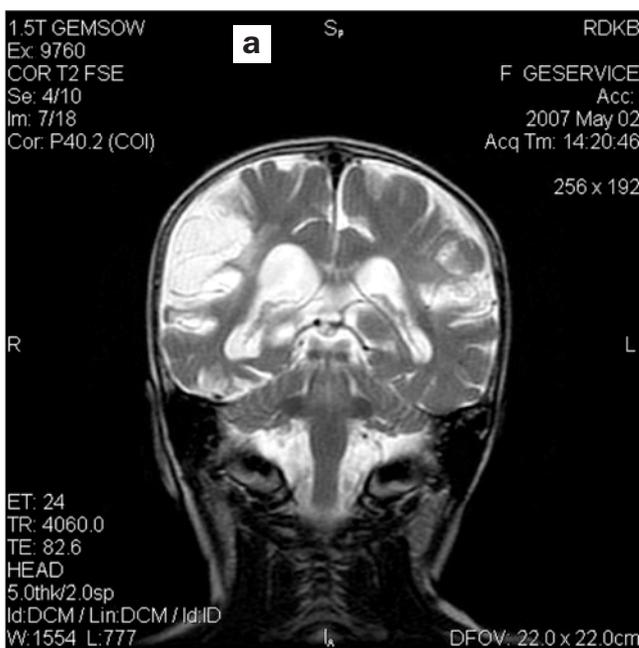


Рис. 2. Та же больная. Исследование через 3 мес. Остаточные изменения церебральной структуры:

а) МРТ. Коронарный срез T2 FSE (4060/82,6);
б) МРТ. Аксиальный срез T1 SE (TR-300/TE-90)



56

и отсутствие лабораторных подтверждений его этиологической принадлежности. Основными целями использования методов нейровизуализации явились:

- идентификация характера поражения головного мозга, его распространенности и глубины;
- доказательства динамической прогрессивности выявленных структурных нарушений;
- МР- или КТ-подтверждение «активного» характера процесса или констатация завершения репаративной структурной перестройки в очагах и зонах поражения.

МРТ выполнялась на аппарате GE Signa Infinity с напряженностью поля 1,5 Тесла. Стандартное исследование проводилось с толщиной среза 4 или 5 мм (в зависимости от размеров головы) и шагом 2 мм, матрицей изображения 512×512 пикселей и включало в себя различные режимы визуализации: T1 и T2 взвешенное SE и FSE, FLAIR, DW и GRE T2. В ряде случаев (прехирургическая визуализация энцефалита Расмуссена) использовалась МРТ с высоким разрешением (толщина среза не более 1,7 мм, шаг сканирования — 0,1 мм).

В 19 (50%) случаях нами использовалось анестезиологическое пособие для обеспечения обездвиженности больного (методика седации севофлураном). Ингаляция севофлурана осуществлялась через наркозный аппарат Aestiva-5 в МРТ-исполнении непосредственно на столе МРТ-комплекса. Мониторное наблюдение за больным осуществлялось при помощи прибора фирмы Datex-Ochmeda 5/S, по следующим параметрам — пульсоксиметрия и, иногда, трехканальная ЭКГ.

Во всех 38 случаях использовалось внутрисосудистое контрастное усиление полумолярным (гадопентетат димеглюмина, Магневист, Шеринг АГ) и одномолярным (гадобутрол 1,0, Гадовист 1,0, Шеринг АГ) магнитно-резонансными контрастными средствами (МРКС) в дозе от 0,1 до 0,3 ммоль/кг массы тела.

В 11 случаях дополнительно проводили КТ на мультidetекторном спиральном аппарате GE LightSpeed. Основанием

для приобщения КТ в протокол визуализации явилось подозрение на наличие скрытых геморрагических очагов, краниальных фрактур, кальцификатов. Во всех 11 случаях КТ использовали внутрисосудистое контрастное усиление неионным рентгеноконтрастным средством (йопромид, Ультравист 240 в дозе от 2,5 до 3 мл на кг массы тела). В 29 (76,3%) случаях было проведено повторное МР (КТ) исследование, призванное оценить динамическую стабильность выявленных структурных нарушений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные повреждения мозга были выявлены в 32 (84,2%) из 38 случаев с предварительным диагнозом ОДЭ. Преимущественно идентифицировались очаговые изменения в виде нечетко ограниченных зон повышения T2-сигнала, имеющих тенденцию к слиянию, асимметрично распределенных в пери- и паравентрикулярных областях белого вещества и нередко гетерогенных за счет включения гетероинтенсивных участков. Выявленные с помощью КТ патологические субстраты характеризовались нечетко ограниченными зонами пониженной плотности. В некоторых случаях выявлялись диффузные сливные зоны поражения, мимикрирующие собой диффузный проградентный лейкопроцесс. В 7 случаях наблюдались геморрагические изменения, обусловленные быстрым нарастанием очаговых некротических процессов в мозге и возникновением кровоизлияний *in situ*.

Динамическая прогрессивность выявленных очаговых, регионарных и диффузных изменений была зарегистрирована в 29 (73,3%) из 38 случаев; сроки динамического наблюдения варьировали от 7 дней до 6 мес и в среднем составляли 35 сут.

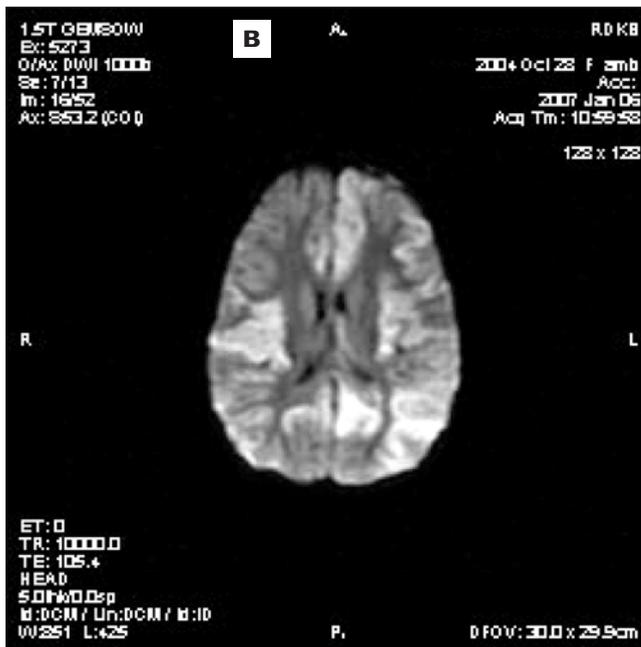
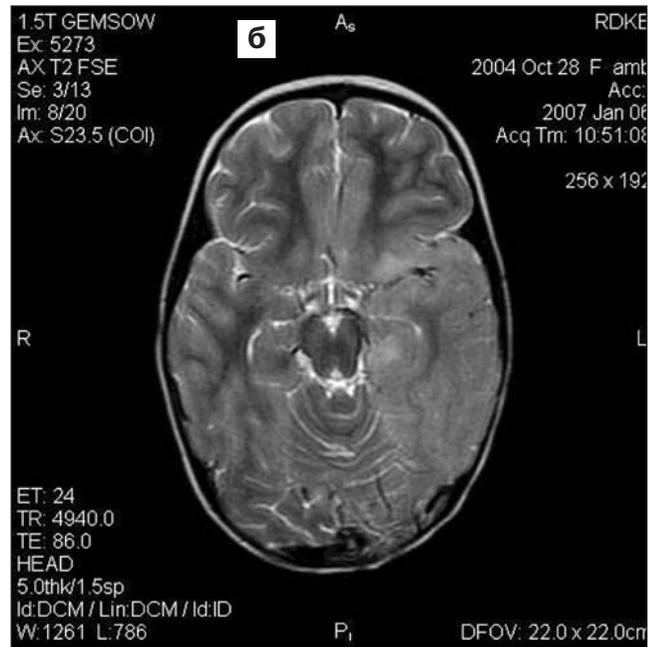
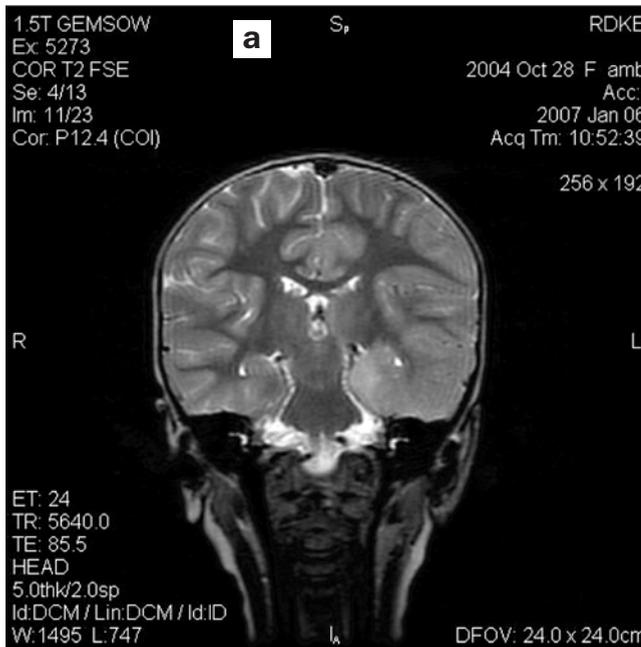
В результате обобщения данных о характере контрастного усиления у больных с ОДЭ было выявлено 4 типа распределения контрастного препарата: зональный (рис. 1–4), очаговый (рис. 5, 6), «сосудистый» (рис. 7) и псевдотуморозный (рис. 8).

Рис. 3. Больная Г., 7 лет. Дебют ОДЭ (краснушная этиология?). MPT (1,5 GE Signa Infinity):

а) коронарный срез T2 FSE (TR-5640/TE-85,5);

б) аксиальный срез T2 FSE (TR-4840/TE-86,0);

в) аксиальный срез DW



Для иллюстрации результатов контрастирования у больных с ОДЭ приводим следующие наблюдения.

1. Больная Б., 11 лет. На аксиальном срезе T2-взвешенного изображения обнаруживается нечетко ограниченная зона повышения T2-сигнала в белом веществе и коре правой теменно-затылочной доли. Обращает на себя внимание диффузная кортикальная атрофия, реактивное вторичное расширение тела правого бокового желудочка. Регистрируются минимально выраженные участки повышения T2-сигнала в левой теменно-затылочной доле (рис. 1а). На T1-взвешенном изображении без контрастирования зона поражения предстает в виде нечетко ограниченного участка снижения интенсивности МР-сигнала (рис. 1б), а после введения гадобутрола (5 мл в/в струйно) наблюдается характерный для ОДЭ паттерн распределе-

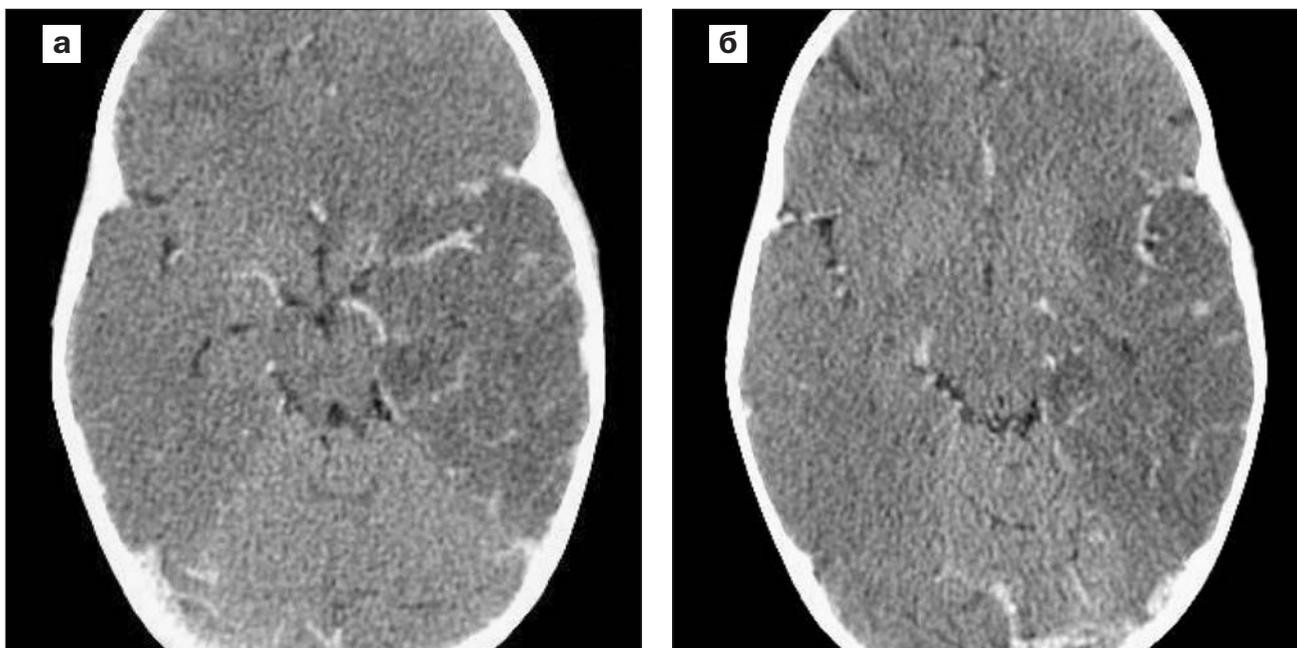
ния магнитно-резонансного контрастного средства — нечетко ограниченные минимально выраженные контрастно-позитивные фрагменты, иррегулярно перемежающиеся контрастно-негативными зонами (рис. 1в, г). Имеет место гириформный характер накопления, когда максимум контрастного усиления отражает ход извилин церебральной поверхности. Важным обстоятельством является существенное увеличение зоны контрастного усиления над зоной поражения, идентифицируемой посредством рутинных безконтрастных последовательностей.

Через 3 месяца у той же больной выявлены остаточные изменения морфологии в зоне поражения. Коронарный срез на T2-взвешенном изображении демонстрирует грубую корково-подкорковую атрофию конечного мозга с акцентуацией в правой височно-теменно-затылочной области, где визуализируется обширная зона кортикального глиоза, сопряженная с вакуолизацией субкортикального белого вещества и перивентрикулярным глиозом. Желудочковая система и субарахноидальные пространства реактивно расширены. Объем церебральной паренхимы атрофически редуцирован (рис. 2а). T1-аксиальный срез подчеркивает массивный трансмантальный дефект церебральной паренхимы в правой теменной доле (рис. 2б). Визуализируются остаточные изменения, не обладающие потенциалом какого-либо структурного видоизменения.

2. Больная Г., 7 лет. Дебют ОДЭ (краснушная этиология?). T2-коронарный срез обнаруживает смазанность серо-белой дифференциации в левой височной доле, обусловленную локальным цитотоксическим отеком (blurring эффект). Характерно преимущественное вовлечение в патологический процесс кортикальной пластинки (рис. 3а). T2-аксиальный срез свидетельствует о вовлечении интравентрикулярной части левого гиппокампа (рис. 3б). На диффузно-взвешенном изображении обнаружены скрытые для рутинной визуализации зоны распространения воспаления (рис. 3в), что свидетельствует о генерализации энцефалита.

При проведении КТ с контрастным усилением (рис. 4) (йопромид 15 мл в/в, струйно) у той же больной на ак-

Рис. 4. Та же больная. Результаты КТ с внутрисосудистым контрастным усилением. МСКТ (GE LightSpeed). Аксиальные срезы



сиальных срезах выявлен феномен регионарного сосудистого контрастного усиления в зоне поражения — вариант территориального распределения РКС, характерный для очаговых воспалительных изменений.

3. Больной Б., 6 лет. ОДЭ (краснушный энцефалит?), протекающий под нейрорадиологической маской рассеянного склероза. T2-аксиальный срез обнаруживает невыраженные сливающиеся зоны повышения T2-сигнала в лобно-теменных долях обеих гемисфер, на фоне которых идентифицируется четко ограниченный сферический очаг в субкортикальном белом веществе правого теменного оперкулюма, напоминающий по своим релаксационным и локализационным характеристикам очаг рассеянного склероза (рис. 5а). Аксиальный срез FLAIR демонстрирует диффузное вовлечение перивентрикулярного и субкортикального белого вещества и подчеркивает неоднородную структуру крупного сферического очага в правой лобно-височно-теменной области с более высокоинтенсивной периферией и низкоинтенсивным центром (рис. 5б) — характеристики «старого» очага SD? На T1-аксиальном и коронарном срезах с внутрисосудистым контрастным усилением (гадопентетат димеглюмина, 15 мл в/в, струйно), выявляется зона крайне скудного контрастного усиления центральной зоны сферического очага в правом теменном оперкулеуме (рис. 5в, г). Такой характер контрастирования соответствует на FLAIR-зоне снижения МР-сигнала и не соответствует распределению МРКС при рассеянном склерозе.

4. Больной Г., 5 лет. ОДЭ, предположительно энцефалит Расмуссена. T2-аксиальный срез свидетельствует о диффузном атрофическом процессе при отсутствии явных очаговых изменений церебральной структуры (рис. 6а). Отмечается вторичное расширение задних рогов боковых желудочков с незначительным преобладанием правого желудочка. На T1-аксиальном срезе выявлено преобладание атрофических изменений в теменно-затылочных отделах мозга (рис. 6б). Аксиальные срезы с внутрисосудистым контрастным усилением обнаруживают неправильной формы нечетко ограниченный фрагмент накопления МРКС в субкортикальном белом веществе правой

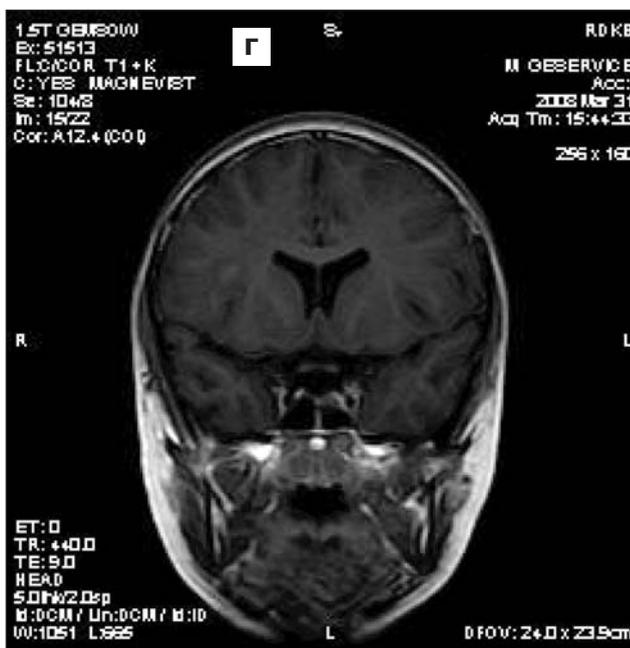
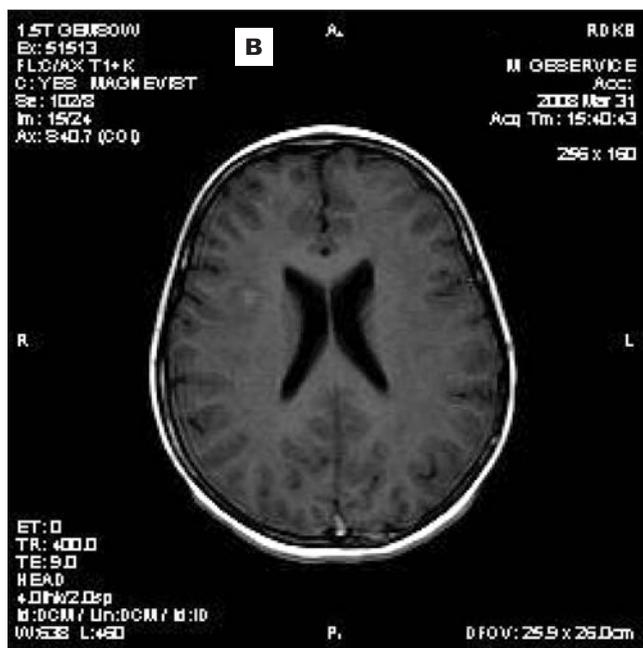
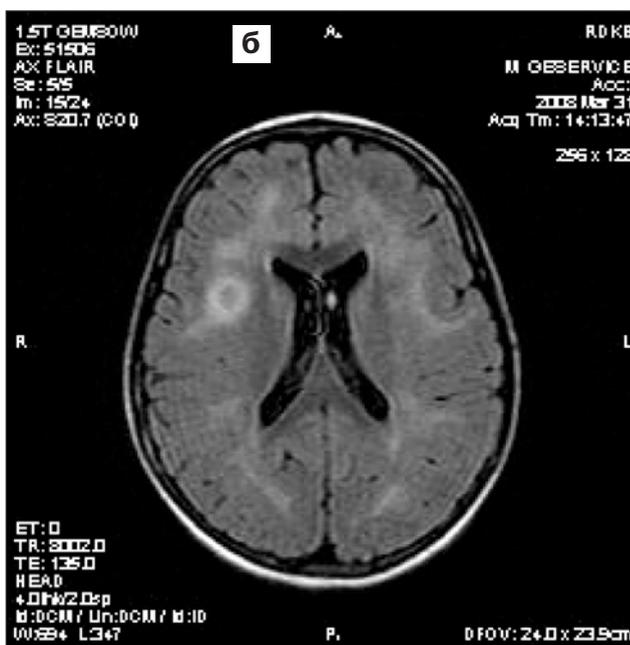
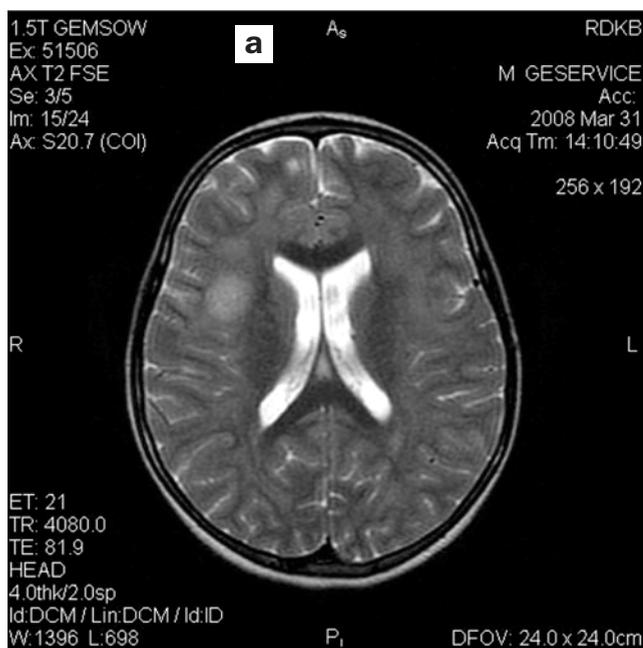
теменно-затылочной области (рис. 6в, г), что свидетельствует об активном характере процесса, который развивается при ОДЭ.

5. Больной З., 6 лет. Острый дессиминированный энцефаломиелит. T2-аксиальный срез выявляет билатеральные невыраженные зоны умеренного повышения T2-сигнала без четких контуров, локализованные преимущественно в оперкулярных регионах обеих гемисфер, преимущественно слева (рис. 7а). Аксиальный срез FLAIR демонстрирует линейные трансмантийные зоны в оперкулярных регионах, распространяющиеся от коры вплоть до латеральных контуров тел боковых желудочков (рис. 7б). На T1-аксиальных срезах (рис. 7в, г) с внутрисосудистым контрастным усилением визуализируется феномен «сосудистого усиления», характерный для регионарных или диффузных воспалительных процессов, сопряженных с повышением проницаемости сосудистой стенки и локальным цитотоксическим отеком.

6. Пациент К., 4 года. ОДЭ у мальчика с миеобластным лейкозом в стадии ремиссии. T1-аксиальный срез на уровне межжировой цистерны обнаруживает неомогенную гипоинтенсивную зону в области правой фузиформной и гиппокампаальных извилин, включающую в центральной своей части изоинтенсивный нормальной церебральной паренхиме компонент (рис. 8а). На T1-аксиальном срезе после введения МРКС видно, что указанная зона интенсивно накапливает контрастный препарат (рис. 8б). Центральная часть пораженного участка мозга контраст-негативна, что отражает наличие в ней некротических фокусов. Контраст-позитивный компонент оттеняет зону перифокального отека — свидетельство бурного распространения процесса.

При ОДЭ неврологические клинические симптомы обычно дебютируют в диапазоне от 5 дней до 2 нед после перенесенной вирусной инфекции (корь, краснуха, ветряная оспа) или после вакцинации. По своей клинической картине симптомы ОДЭ могут быть аналогичны проявлениям первичного вирусного энцефалита, острой токсической энцефалопатии или острого дебюта рассеянного склероза [1, 2]. Дебютными симптомами могут быть головная боль,

Рис. 5. Больной Б., 6 лет. ОДЭ (краснушный энцефалит?), протекающий под нейрорадиологической маской рассеянного склероза:
 а) МРТ. Аксиальный срез T2 FSE (TR-4080/TE-81,9);
 б) МРТ. Аксиальный срез FLAIR (TR-8002/TE-135);
 в, г) МРТ. Аксиальный и коронарный срезы. (T1 SE TR-400/TE-90; гадопентетат димеглюмина 15 мл в/в струйно)



повышение температуры тела и сонливость [3]. Начальные симптомы могут быстро прогрессировать, и вскоре течение заболевания осложняется epileptическими приступами и очаговыми неврологическими симптомами. Отсутствие своевременного распознавания заболевания и соответствующей помощи может приводить к коме и даже летальному исходу [4]. В некоторых случаях болезнь может купироваться самопроизвольно. Общая смертность при ОДЭ составляет 10%, а стойкие неврологические расстройства регистрируются примерно у 25% пациентов, перенесших это заболевание [5]. Гистопатологическим маркером ОДЭ является мультифокальная перивенозная демиелинизация при отсутствии доказательной идентификации вируса в тканях мозга [6].

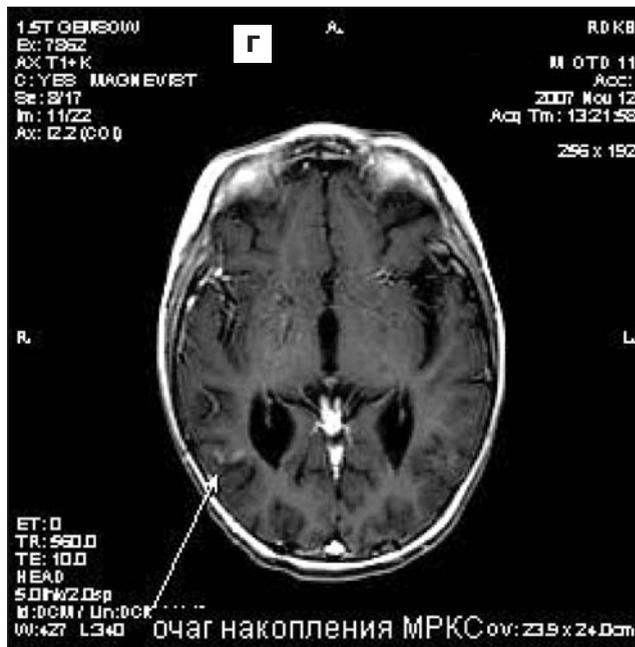
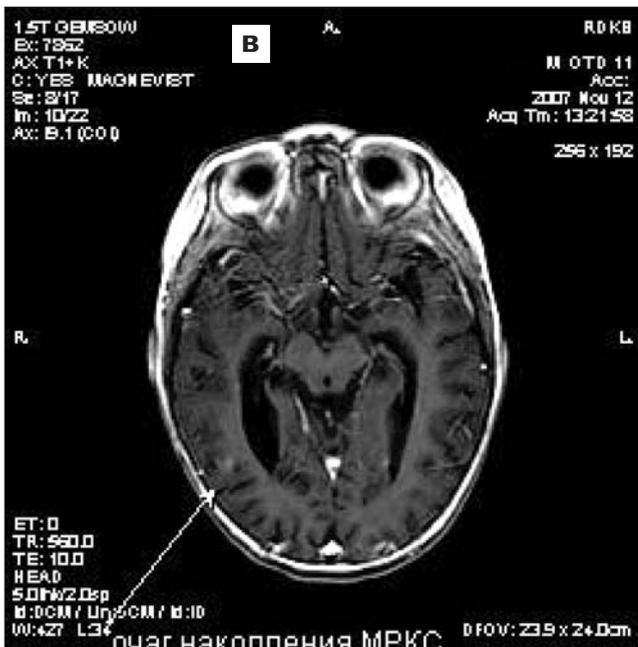
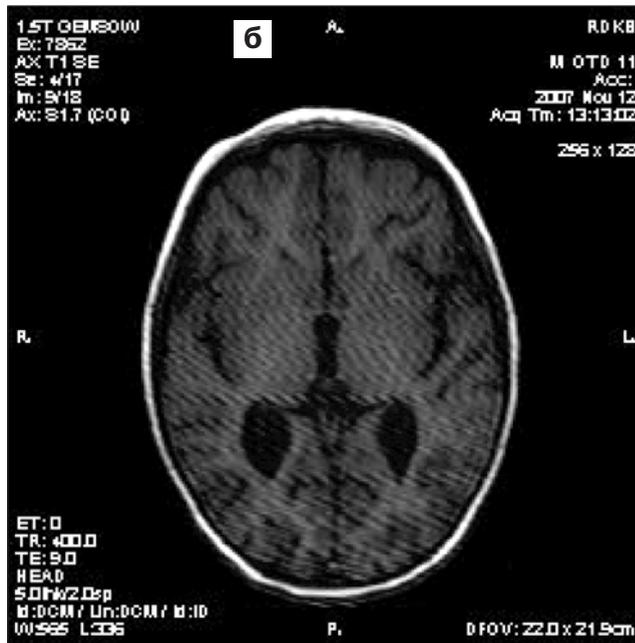
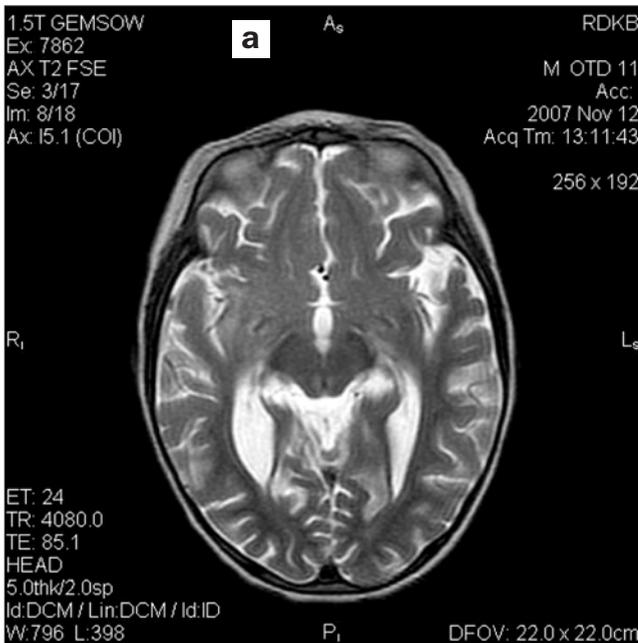
МРТ при ОДЭ идентифицирует нечетко ограниченные очаги повышения T2-сигнала, локализованные в субкортикальном или перивентрикулярном белом веществе больших полушарий и нередко распространяющиеся на мозжечок и ствол мозга [7]. Типично наличие нескольких очагов с асимметричным распределением в мозге и отсутствием признаков геморрагий. Локализация очаговых изменений в мозге при ОДЭ часто топографически коррелирует с очаговыми неврологическими дефицитами и локализацией регионарных изменений на ЭЭГ. Некоторые авторы считают МРТ безоговорочным лидером в идентификации очагов ОДЭ по сравнению с КТ, результаты которой при этой патологии иногда остаются ложно-негативными [8].

Рис. 6. Больной Г., 5 лет. ОДЭ, предположительно энцефалит Расмуссена:

а) МРТ. Аксиальный срез T2 FSE (TR-4080/TE-85,1);

б) МРТ. Аксиальный срез T1 SE (TR-390/TE-90);

в, г) аксиальные срезы с контрастным усилением (гадопентетат димеглюмина 15 мл в/в струйно) T1 SE (TR-560/TE-10)



Оригинальная статья

Для большинства очагов при ОДЭ не характерны масс-эффект или смещение структур мозга, типичные для истинных опухолевых процессов. Хотя в некоторых случаях может иметь место инфильтративное увеличение ствола [2].

Практически все очаговые изменения при ОДЭ в острой стадии своего развития демонстрируют контрастное усиление различной степени выраженности и распространенности. Вместе с тем существует точка зрения, что факт контрастного усиления не является строго обязательным для очагов ОДЭ [3, 4]. По данным большинства авторов, контрастное усиление может быть негомогенным, нодулярным или гириформным.

Лечение высокими дозами кортикостероидов приводит к заметному клиническому улучшению и довольно быстро восстанавливает структуру головного мозга.

В качестве дифференциального диагноза в идентификации очаговых изменений при ОДЭ можно предложить следующий ряд структурных поражений мозга (табл. 1).

Использование контрастных агентов в МР-визуализации нейроинфекций у детей ограничено и зависит от стадии инфекционного поражения, а также от ее типа. Можно выделить несколько целей, которые преследует специалист по МРТ, назначая пациенту с нейроинфекцией внутрисосудистое контрастное усиление. Во-первых, контрастирование позволяет квалифицировать настоящую фазу течения вос-



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Мощь контрастирования

- наибольшая способность укорачивать T1
- оптимальная геометрия болюса
- малые объемы введения

Гадобутрол

Гадовист® 1.0

1 ммоль/мл

Реклама. 19.02.2007
Гадовист® 1.0 — раствор для внутривенного введения 1,0 ммоль/мл. Один миллилитр раствора содержит в качестве активного ингредиента 604,72 мг (1,0 ммоль) гадобутрола. Неактивные компоненты: кальция-натрия бупрол, прометамол, 0,1M раствор кислоты хлористоводородной, вода для инъекций. **Показания к применению** • повышение контрастности при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) области головы и позвоночника (крани- альной и спинальной МРТ). • повышение контрастности при проведении МРТ всего тела, в т.ч. печени и почек. • повышение контрастности при проведении магнитно-резонансной ангиографии. К числу специальных показаний к спинальной МРТ относятся: проведение дифференциального диагноза между интра- и экстрамедуллярными опухолями, выявление границ солидных опухолей в спинномозговом канале и определение распространенности интрамедуллярной опухоли. Раствор Гадовиста (1,0 ммоль/мл) обладает особыми преимуществами при наличии показаний к применению магнитно-резонансных контрастных средств в высоких дозах, например в случаях, когда выявление или исключение дополнительных очагов поражения может повлиять на проводимое лечение или врачебную тактику, а также при выявлении мелких повреждений и для визуализации поражений, трудно контрастируемых обычными средствами. Раствор Гадовиста (1,0 ммоль/мл) также можно применять для перфузионных исследований: при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии мозга и оценки кровоснабжения опухоли. **Противопоказания** Абсолютных противопоказаний для применения Гадовиста нет. **Предостережения** Гадовист следует применять с осторожностью при следующих состояниях: • гиперчувствительность к одному из ингредиентов препарата • тяжелые нарушения функции почек • тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. **Побочное действие** В большинстве случаев побочные эффекты характеризовались слабой или умеренной интенсивностью. Редко – крапивница, анафилактические реакции, отсроченные аллергические реакции (через несколько часов или дней), артериальная гипотензия, паросмия, одышка, рвота, сыпь; иногда – головная боль, головокружение, дисгевзия, парестезии, вазодилатация, тошнота. В месте инъекции вследствие венопункции или введения контрастного препарата возможно кратковременное слабое или умеренное ощущение холода, тепла или боли. Случайное введение Гадовиста в околососудистые ткани может вызвать боль продолжительностью до нескольких минут. **Подробная информация содержится в инструкции по применению**

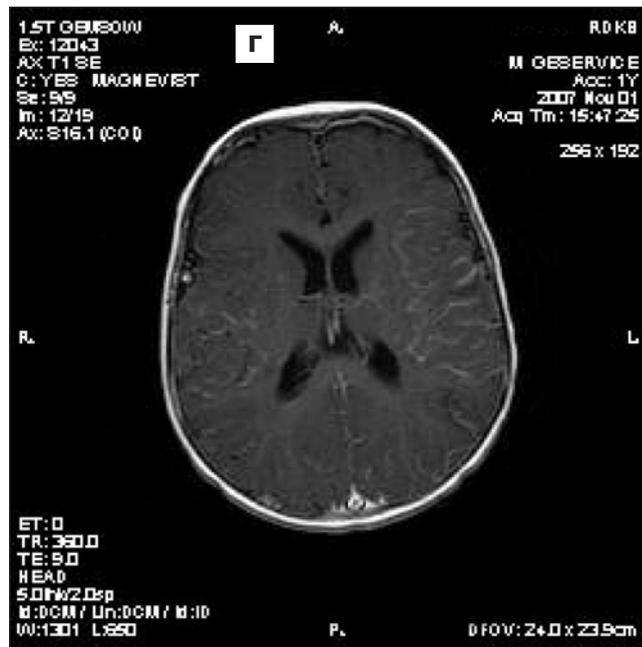
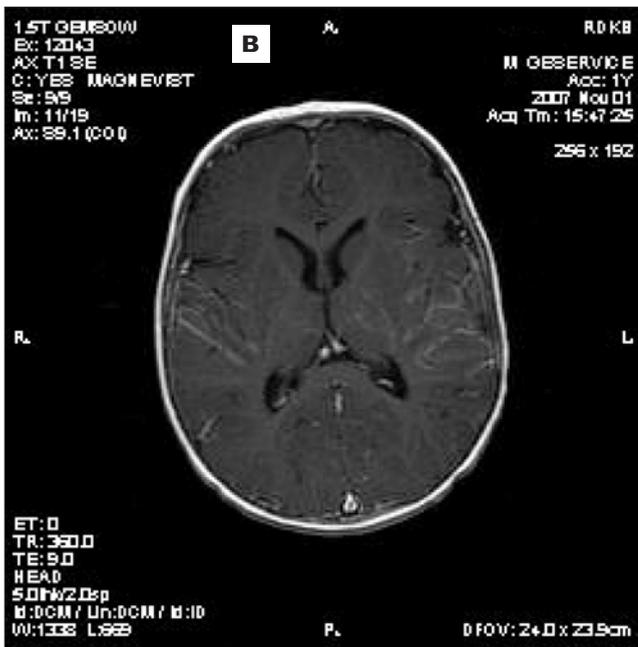
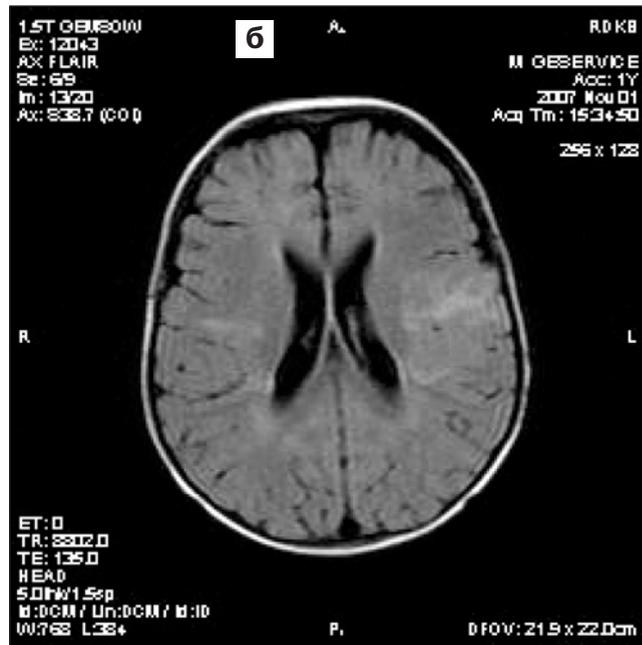
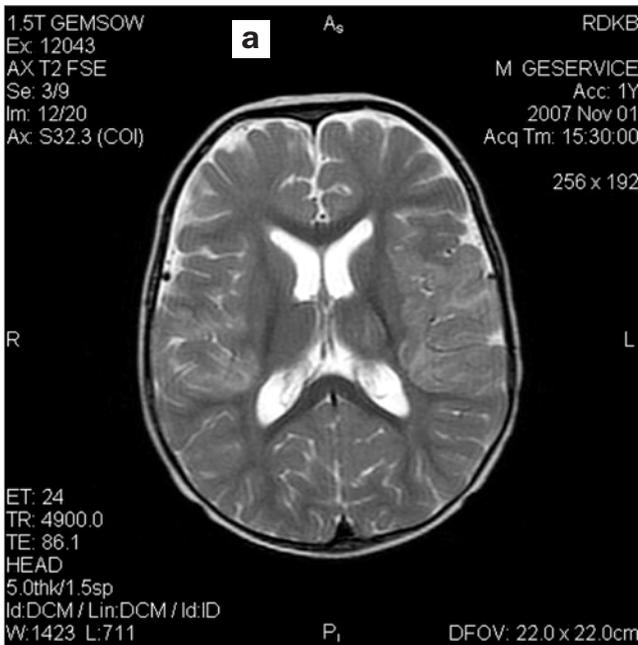
У 1061 CS 19.02.2007
 ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России
 Москва, ул. Дурова 26, (495) 231 12 00 • Санкт-Петербург (812) 331 36 00 • Ростов-на-Дону (863) 268 86 47 • Казань (843) 267 61 27 • Екатеринбург (343) 378 41 26/27
 Новосибирск (383) 222 18 97 • Хабаровск (4212) 41 42 29 • Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10 • Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56
www.bayerscheringpharma.ru

Рис. 7. Больной 3., 6 лет. Острый диссеминированный энцефаломиелит. МРТ (1,5 GE Signa Infinity):

а) аксиальный срез T2 FSE (TR-4900/TE-86,1);

б) аксиальный срез FLAIR (TR-8890/TE-136);

в, г) аксиальные срезы T1 SE (TR-300/TE-90) с внутрисосудистым контрастным усилением (гадопентетат димеглюмина 10 мл в/в струйно)



Оригинальная статья

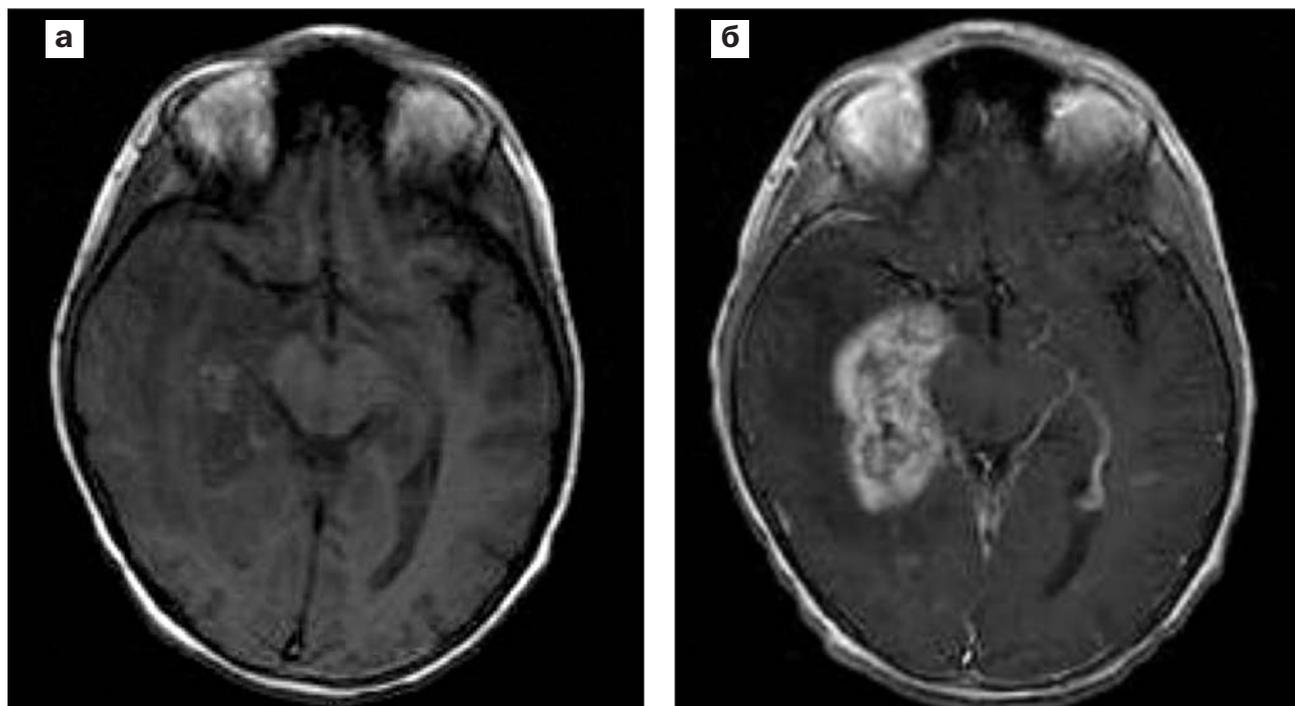
палительного процесса: активную, остаточную или резидуальную. Во-вторых, при некоторых инфекционных поражениях преимущественно вирусного характера в острой стадии процесса преобладают явления реактивного геморрагического пропитывания церебральной паренхимы, и в таких ситуациях введение МРКС позволяет дать точную прогностическую оценку, отделяя зоны с активно текущим воспалительным процессом от участков, подверженных геморрагическим и некротическим изменениям. Кроме того, при некоторых локальных видах нейроинфекций, прежде всего при абсцессах, контрастное усиление необходимо для более четкой визуализации капсулы и зоны демаркации воспалительного узла от окружающих тканей. При абсцессах контрастирование является облигатным условием

МР-диагностики, являясь надежным инструментом дифференциального диагноза с кистами и опухолевыми новообразованиями. Паразитарная инвазия также требует обследования с использованием МРКС, так как селективное накопление контрастного материала в оболочках паразитарных кист помогает в постановке корректного диагноза. Таким образом, объектом нашего исследования явились дети с редким диагнозом ОДЭ, в подтверждении или опровержении которого роль контрастного усиления при МРТ или КТ чрезвычайно велика. Подтверждение текущего характера поражения мозга, идентификация истинного объема вовлеченных в патологический процесс церебральных тканей и объективная оценка эффективности лечебных мероприятий — вот неполный перечень данных,

Рис. 8. Пациент К., 4 года. ОДЭ у мальчика с миелобластным лейкозом в стадии ремиссии:

а) МРТ. Аксиальный срез T1 SE (TR-500/TE-80);

б) МРТ. Аксиальный срез с внутрисосудистым контрастным усилением (гадобутрол 6 мл в/в струйно; T1 SE; TR-500/TE-80)



63

Таблица. Дифференциальный диагноз «острый диссеминированный энцефаломиелит» по данным нейровизуализации

Заболевание	Дифференциально-диагностическая характеристика
Острый диссеминированный энцефаломиелит	Нечетко ограниченные асимметричные множественные очаги с незначительной тенденцией к слиянию и негетерогенным, частичным, зональным или гириформным накоплением контрастного вещества
Инфаркт мозга	Сопоставление очаговых нарушений с топографией церебральных артерий; вовлечение коры и белого вещества, изредка «трабекулярное» накопление МРКС в очаге поражения
Васкулит	Типично более широкое вовлечение церебральной паренхимы в патологический процесс, включая и серое, и белое вещество
Острая геморрагическая лейкоэнцефалопатия	Отличается присутствием в структуре очагов поражения геморрагических участков
Рассеянный склероз	Пальцевидные четко ограниченные и преимущественно радиально ориентированные очаги в белом веществе. Характерно распределение МРКС по типу полукольца или кольца

получаемых посредством контрастного усиления при ОДЭ. Насколько полиморфными выглядят очаги ОДЭ при рутинной визуализации, настолько многолики они по характеру накопления контрастных препаратов: от невыраженного очагового до интенсивного псевдотуморозного контраст-

ного усиления. Выявленный спектр вариантов распределения МРКС и РКС в зонах поражения головного мозга при ОДЭ предлагается нами в качестве инструмента повышения специфичности визуализации этого тяжелого и быстро прогрессирующего заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alford E.C. Acute disseminated encephalomyelitis and «allergic» neuroencephalopathies. In: Vinken P.J., Bruyn G.W., eds. Handbook of clinical neurology. — New York: American Elsevier, 1980. — V. 9. — P. 501–571.
- Atlas S.W., Grossmann R.I., Goldberg Y.I. et al. MR diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis // J. Computer Assist Tomography. — 1986. — № 10. — P. 798–810.
- Caldemeyer K.S., Harris T.M., Smith R.R. et al. Gadolinium enhancement in acute disseminated encephalomyelitis // J. Computer Assist Tomography. — 1991. — № 15. — P. 673–675.
- Broich K., Horwich D., Alavi A. HMPAO-SPECT and MRI in acute disseminated encephalomyelitis // J. Nucl. Med. — 1991. — № 32. — P. 1897–2000.
- Landrigan P.J., Witte J.J. Neurological disorders following live measles virus vaccination // JAMA. — 1973. — № 223. — P. 1459–1462.
- Hart M.N., Earle K.M. Hemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases // J. Neurol. Neuropathol. Psychiatry. — 1975. — № 38. — P. 585–591.
- Dunn V., Ball F.J., Zimmerman R.A. et al. MRI in children with postinfectious disseminated encephalomyelitis // Magn. Res. Imaging. — 1986. — № 4. — P. 25–32.
- Lukes S.A., Normann D. Computed tomography in acute disseminated encephalitis // Ann. Neurol. — 1983. — № 8. — P. 435–455.

Л.Л. Нисевич, Л.С. Намазова, К.С. Волков, И.М. Важнова, В.В. Ботвиньева, И.В. Зубкова, Е.Г. Филянская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей?

КАШЕЛЬ является одним из основных симптомов поражения дыхательных путей. ТЕМ НЕ МЕНЕЕ, КАШЕЛЬ ПЯВЛЯЕТСЯ И ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ДРУГИХ ОРГАНАХ И СИСТЕМАХ. АВТОРЫ ОТМЕЧАЮТ ВАЖНОСТЬ ПРАВИЛЬНОЙ ЕГО ОЦЕНКИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА. РАССМОТРЕНЫ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА РЕБЕНКА, СОПУТСТВУЮЩИХ СИМПТОМОВ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ И ДРУГИХ ХАРАКТЕРИСТИК САМОГО КАШЛЯ. ИЗУЧЕНА ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БОЛЕЗНЕЙ, ПРИ КОТОРЫХ ПЯВЛЯЕТСЯ ЭТОТ СИМПТОМ. ИЗУЧЕНА ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСНЫХ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В АСПИРАТАХ У ДЛИТЕЛЬНО КАШЛЯЮЩИХ ДЕТЕЙ. ИЗУЧЕНЫ ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ ВОЗБУДИТЕЛЯМ. В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЮТСЯ ВОПРОСЫ АДЕКВАТНОЙ ПРОТИВОКАШЛЕВОЙ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КАШЕЛЬ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ, ВИРУСЫ, ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

64

Контактная информация:

Нисевич Лика Львовна,
главный научный сотрудник
лаборатории клинической иммунологии,
иммуногенетики и вирусологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-03-50
Статья поступила 08.02.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

В последние годы отмечается неуклонный рост числа длительно кашляющих детей. Кашель у ребенка стал, пожалуй, самой частой причиной обращений к врачу: 50–70% детей до года и 30–60% детей школьного возраста обращаются к педиатрам, аллергологам, пульмонологам, ЛОР-врачам именно по этому поводу. Кашель — один из наиболее распространенных симптомов поражения респираторного тракта. Он вызывает серьезную тревогу и беспокойство как у родителей, так и у врачей и требует порой длительного диагностического поиска. Проанализировав вид, характер кашля, другие сопровождающие его симптомы, результаты обследования пациента, необходимо сделать вывод о локализации и типе патологического процесса, который вызвал кашель, и как следствие — назначить адекватное лечение [1].

Кашель является нормальной реакцией дыхательных путей на различные раздражители. Он служит защитным механизмом, способствующим очищению дыхательных путей от избыточного секрета и чужеродных частиц. Однако длительно сохраняющийся приступообразный кашель является патологией [2].

Возникновение кашля может быть обусловлено раздражением кашлевых рецепторов носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда и пищевода. Внешние и внутренние факторы (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых дыхательных путей и т.д.) возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяющиеся на ирритантные, быстро реагирующие на механические, термические, химические раздражители и С-рецепторы, преимущественно стимулирующиеся медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией Р и др. [3]).

L.L. Nisevich, L.S. Namazova, K.S. Volkov,
I.M. Vazhnova, V.V. Botvinieva, I.V. Zubkova,
Ye.G. Filianskaya

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

Are the antibiotics always necessary for the treatment of the chronic cough among children?

COUGH IS ONE OF THE MAIN SYMPTOMS FOR THE IMPAIRMENT OF THE RESPIRATORY PASSAGES. NONETHELESS, COUGH MAY USUALLY APPEAR ALONG WITH THE DEVELOPMENT OF A PATHOLOGICAL PROCESS IN OTHER ORGANS AND SYSTEMS. AUTHORS POINT TO THE IMPORTANCE OF ITS CORRECT ESTIMATE FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. THEY HAVE EXAMINED THE REASONS FOR THE COUGH AMONG CHILDREN, DEPENDING ON THE AGE OF A CHILD, RELATED SYMPTOMS, DURATION AND OTHER PROPERTIES OF THE COUGH ITSELF. THEY STUDIED ETIOLOGICAL STRUCTURE OF DISEASES, IN THE COURSE OF WHICH SUCH A SYMPTOM COMES TO EXISTENCE. THEY ALSO ANALYZED THE DETECTION RATE OF THE VIRAL AND INTRACELLULAR CAUSATIVE AGENTS IN THE ASPIRATES AMONG CHRONICALLY COUGHING CHILDREN, AS WELL AS THE INDICATORS OF THE HUMORAL IMMUNITY TO THE INTRACELLULAR CAUSATIVE AGENTS. BESIDES, THE ARTICLE DEALS WITH THE QUESTIONS OF THE ADEQUATE ANTIBIOTIC THERAPY.

KEY WORDS: COUGH, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, VIRUSES, INTRACELLULAR CAUSATIVE AGENTS, TREATMENT, CHILDREN.

Несмотря на то, что кашель часто ассоциируется у пациентов с патологией бронхолегочной системы, он может возникать при целом ряде заболеваний, разнообразных по своему патогенезу и месту поражения.

В большинстве случаев причиной кашля являются острые респираторные инфекции (ОРИ) вирусной, смешанной вирусно-бактериальной и бактериальной природы. Хронический кашель появляется как при заболеваниях дыхательной системы (рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, синусит, объемные образования), так и при заболеваниях других органов и систем (сердца, желудочно-кишечного тракта). Побочное действие лекарственных препаратов также может служить причиной хронического кашля. Кроме того, кашель может появляться при попадании инородного тела в дыхательные пути или при вдыхании раздражающих веществ (дыма, пыли).

У детей грудного и раннего возраста следует проводить дифференциальный диагноз с врожденными пороками развития (стеноз трахеи и бронхов, трахео- или бронхомаляцией, бронхогенными кистами, аномалиями развития трахеобронхиального дерева и крупных сосудов, врожденной эмфиземой); аспирацией (в том числе, вследствие аномалий развития губы, челюстей, неба, трахеозофагеальной фистулы и др.); муковисцидозом, врожденной сердечной недостаточностью с застоем в малом круге кровообращения, первичной дискинезией ресничек мерцательного эпителия.

Для детей дошкольного возраста, кроме указанных выше причин, следует иметь в виду такие инфекционные болезни как коклюш, паракоклюш, туберкулез; патологию ЛОР-органов; инородные тела; рецидивирующие и хронические болезни респираторного тракта; загрязнение воздушной среды (как общей, так и микроокружения, например, при пассивном курении).

У школьников причиной затяжного кашля могут быть бронхиальная астма, объемные образования средостения, рецидивирующий папилломатоз гортани и др., активное табакокурение, ревматические болезни. Не следует также забывать и о психогенном кашле.

Для установления причины кашля необходимо учитывать данные анамнеза, особенности его проявления, состояние различных органов и систем, а также результаты клинического и инструментального обследования. При осмотре больного, главной жалобой которого является кашель, необходимо прежде всего обращать внимание на его характер. По характеру кашель может быть продуктивным (влажным, с выделением мокроты) и непродуктивным (сухим). Сухой кашель может быть малопродуктивным, приступообразным или приступообразным с репризами, грубым, лающим, с осиплостью голоса или афонией. Влажный кашель протекает с отхождением мокроты (слизистой, гнойной, вязкой, скудной, обильной).

Влажный кашель с отхождением вязкой и/или гнойной мокроты наблюдается при муковисцидозе, пневмонии, пороках развития бронхов и легких. Периодический кашель, усиливающийся при изменении положения тела, может наблюдаться при аспирации инородного тела. Спастический кашель, имеющий грубый основной тон и второй тон «музыкальный» (битональный), может наблюдаться при туберкулезе, болезни Ходжкина, лейкозе, опухолях средостения.

По продолжительности кашель подразделяется на острый (длительностью до 3 недель), подострый (затяжной) — более 3 недель и хронический (от 3 месяцев и более).

Одним из сложнейших для диагностики является психогенный кашель. Он характеризуется непродуктивностью, возникает в дневное время и исчезает во сне; проявляется дыхательным дискомфортом в виде чувства неудовлетво-

ренности вдохом, который больные описывают как одышку, нехватку воздуха и даже удушье. Это ощущение усиливается в душных помещениях. Характерны частые вздохи и зевота, отмечаемые самими больными или родителями. Постоянное желание делать глубокие вдохи приводит к развитию гипокпапии, что сопровождается головокружением, внезапно наступающей слабостью, обморочными состояниями, иногда судорогами. Часто дыхательные нарушения сопровождаются болями в сердце, нарушением ритма, чувством тревоги и страха, другими проявлениями вегетативной дисфункции.

С улучшением диагностических возможностей стало очевидно, что причиной возникновения кашля может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Наиболее типичными симптомами являются боль и чувство жжения за грудиной или в подложечной области, изжога, особенно по ночам. Среди основных респираторных проявлений гастроэзофагеального рефлюкса — першение в горле при пробуждении, чувство сдавливания в области яремных вен, персистирующий кашель, свистящее дыхание ночью или при пробуждении, ларингоспазм, эпизоды апноэ.

Кашель при бронхиальной астме сухой, приступообразный, сочетается, как правило, с другими клиническими симптомами этого заболевания: одышкой, свистящим дыханием, приступами удушья [4].

Таким образом, наиболее частой причиной кашля является поражение респираторного тракта при острых, хронических, в том числе аллергических болезнях респираторного тракта. Кроме того, кашель может быть проявлением патологии других органов и систем.

В последнее время среди причин затяжного хронического кашля инфекционного генеза немалое значение придают внутриклеточным возбудителям, таким как *Mycoplasma* и *Chlamydia* [5, 6]. Кашель при этих инфекциях имеет свои особенности: трудно диагностируется, длится в течение 3 месяцев и более, трудно поддается лечению. Так, кашель при микоплазменной инфекции, как правило, со слизистой мокротой, может длиться долго, причиняет беспокойство больному, протекает на фоне субфебрилитета, фарингита, миалгии и астении. Особенностью хламидийной инфекции являются осиплость голоса, субфебрилитет, сухой кашель с небольшой слизистой мокротой, гнойной мокроты при этом не бывает.

В большинстве случаев у детей с бронхолегочными болезнями и бронхиальной астмой, сопровождающихся кашлем, специалисты проводят поиск микоплазменной и хламидийной инфекций, не учитывая вирусы-возбудители острых респираторных заболеваний [5–7]. На основании такого обследования делается вывод о том, что хламидийная инфекция выступает в роли триггера и является фактором, вызывающим обострение, а в дальнейшем — прогрессирование симптомов бронхиальной астмы [8].

Имеются данные, что хламидийная инфекция является постоянным возбудителем, сохраняющимся длительно, а суперинфицирование микоплазмами вызывает обострение заболевания, либо рецидив [9]. В литературе имеются единичные исследования, где наряду с микоплазменной и хламидийной инфекциями, проводился и поиск вирусных возбудителей [7]. Однако, даже в этих случаях не учитывается и не обсуждается значение вирусной инфекции в развитии и обострении бронхолегочных заболеваний и бронхиальной астмы.

Целью настоящего исследования стало комплексное изучение роли вирусных инфекционных агентов и внутриклеточных возбудителей в этиологической структуре затяжного кашля и определение алгоритма обследования и лечения длительно кашляющих детей.

В отделении стационарозамещающих технологий Научно-го центра здоровья детей РАМН было обследовано 87 детей с длительным кашлевым синдромом (более 3 недель) в возрасте от 2,5 до 17 лет. Большинство из них (73,6%) было в возрасте от 3 до 9 лет.

Среди больных были дети как с аллергической патологией (бронхиальная астма, атопический дерматит, поллиноз, аллергический ринит; 79,3%), так и часто болеющие дети без аллергических болезней, с хронической патологией ЛОР-органов (69%). Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям выявлена у 65 (74,7%) пациентов. В половине случаев (50,6%) в анамнезе у детей были частые респираторные инфекции. У 20 детей ранее уже была диагностирована бронхиальная астма.

При поступлении проводилось следующее обследование: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на иммуноглобулины (IgG, M, A, E), УЗИ органов брюшной полости, придаточных пазух носа, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), ЭКГ, постановка кожных проб, рентгенография грудной клетки, консультация ЛОР-врача.

Кроме того, детям проводилось вирусологическое исследование мазков и аспириатов из верхних дыхательных путей на наличие возбудителей острых респираторных заболеваний. Исследования проводили в реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции (РИФ) с использованием поли- и моноклональных сывороток, содержащих антитела к вирусам гриппа, парагриппозным вирусам I–III серотипов, респираторно-синцитиальному (РС) вирусу, аденовирусам 10-ти наиболее распространенных серотипов, объединенных в 3 пула, а также к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса I и II типов. Кроме того, в РИФ использовали сыворотки, содержащие антитела к *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Сыворотки крови детей исследовали иммуноферментным методом (ИФА) для выявления специфических антител (IgG, M, в ряде случаев IgA) к *Mycoplasma pneumoniae* и роду *Chlamydia* (*Cl. trachomatis*, *Cl. pneumoniae* и *Cl. psittaci*). Для диагностики хламидийной и микоплазменной инфекций использовали наборы Sero Eliza Savyon diagnostics Ltd (Израиль), а также наборы Sanofi Pasteur (Франция). У 22 детей определялся уровень IL 4 в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактивов Bio Sours International (США). Определение общего IgE проводили методом ИФА с использованием реактивов ДИА-плюс (Россия). Результаты оценивались на иммуноферментном планшетном фотометре ЭФОС 9305 при длине волны 450 нм и были представлены в пг/мл. Для оценки достоверности выявленных различий проводилась статистическая обработка полученных результатов.

Параллельное исследование мазков и аспириатов показало, что наиболее информативным является исследование аспириатов. Впоследствии для исследования в РИФ использовали только аспириаты.

Среди обследованных пациентов мальчиков было существенно больше — 55 (63,2%), чем девочек — 32 (36,8%), что соответствует известной закономерности о преобладании бронхолегочной патологии среди лиц мужского пола.

В 62 (71,3%) случаях кашлевому синдрому предшествовала острая респираторная инфекция. В остальных случаях матери не могли связать начало длительного кашля с какой-либо причиной. По результатам обследования у 69 (79,3%) была диагностирована та или иная аллергическая патология (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, поллиноз). При этом у 58 из 69 детей, то есть в подавляющем большинстве (84%), бы-

ла диагностирована бронхиальная астма (в 91,4% случаев — среднетяжелая и легкая формы, в 5 случаях — тяжелая форма).

У 76,4% детей по результатам кожных проб была выявлена сенсibilизация к различным неинфекционным аллергенам (пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые). По данным иммунологического обследования более чем у половины (54%) пациентов выявлен повышенный уровень общего IgE.

Та или иная патология со стороны ЛОР-органов была выявлена у 60 (69%) детей. Наиболее часто (33% от числа пациентов с ЛОР-патологией) выявлялись увеличенные аденоиды; у каждого пятого ребенка — аденоидит, хронический компенсированный тонзиллит и фарингит; реже — евстахиит, хронический ринофарингит, синусит, тубетит, отит, хронический ринит. У 41,7% детей с ЛОР-патологией отмечалось сочетание 2–3 болезней.

У 22 случайно отобранных детей определяли уровень IL4. В табл. 1 представлено содержание IgE и IL4.

Как видно из таблицы, у 12 обследованных больных (54,5%) отмечено повышенное содержание IgE. Повышенный уровень IL4 был отмечен у 7 из 22 параллельно обследованных больных (31,8%). Уровень IgE в пределах возрастной нормы определялся у 10 больных (45,5%), а уровень IL4 в пределах возрастной нормы — у 15 (68,2%). На первый взгляд результаты исследования на два различных маркера аллергии кажутся весьма схожими. Из-за малого числа наблюдений различия незначимы.

На рис. 1 результаты параллельного обследования 22 детей на содержание в сыворотке крови IL 4 и общего IgE представлены в графическом изображении. Из рисунка видно, что содержание IL 4 и IgE в сыворотке крови оказались практически идентичным только в тех случаях, когда показатели IgE были в пределах возрастной нормы. При этом процент совпадений составил 90% (9/10). В одном случае (10%) было выявлено расхождение результатов: при уровне IgE в пределах возрастной нормы показатели IL4 были выше возрастной нормы.

В тех случаях, когда уровень IgE был выше возрастной нормы, частота совпадений IgE и IL4 составила всего 50%. По данным Левиной Ю.Г. [10] у детей, страдающих неконтролируемой бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелой формы персистирующего течения, в период обострения выявляется гиперпродукция IgE и достоверное повышение IL4. Наиболее высокие показатели отмечены у детей с тяжелой формой заболевания по сравнению со среднетяжелой формой. Автор рекомендует использовать эти показатели в качестве иммунологических критериев эффективности комбинированной терапии.

Из 6 больных с выявленными расхождениями в показателях IL4 и уровнем IgE в трех случаях была диагностирована бронхиальная астма в легкой форме, в трех случаях — средней тяжести. При этом только у двух детей со среднетяжелой формой было обострение бронхиальной астмы. У трех больных с легкой формой имело место обострение ЛОР-заболевания. По всей видимости, именно тяжестью течения бронхиальной астмы объясняются выявленные

Таблица 1. Содержание IgE и IL 4 в сыворотке крови 22 больных

Показатель	В пределах нормы	Повышенное содержание
IgE	10 (45,5%)	12 (54,5%)
IL 4	15 (68,2%)	7 (31,8%)

нами расхождения в показателях IL4 и уровнем IgE. Поэтому при наличии альтернативы исследования на маркеры аллергии при легкой и среднетяжелой формах бронхиальной астмы вне обострения следует отдавать предпочтение исследованию сыворотки крови на содержание IgE.

При исследовании аспириатов в 88% случаев в РИФ были выявлены антигены тех или иных возбудителей в большинстве случаев (77,3%) — в ассоциациях (рис. 2). Из вирусных возбудителей наиболее часто как в мазках из носоглотки, так и в аспириатах выявлялись аденовирусы (61,4%). В подавляющем большинстве (77,1%) выявлялись сероварианты латентных аденовирусов (1, 2, 5, 8, 10), которые могут длительно персистировать в лимфоидной ткани. В 22,9% от числа детей с аденовирусной инфекцией выявлялись активные штаммы аденовирусов (3-й, 7-й серотипы), являющиеся возбудителями острых респираторных вирусных инфекций.

Почти у половины обследованных (41,5%) выявлены парагриппозные вирусы у 31,7% детей были обнаружены антигены РС-вируса. Антигены цитомегаловируса были обнаружены в 25,6% случаев. Вирус простого герпеса выявлен у 17,1% обследуемых. Антигены вирусов гриппа (H1N1 и H1N2) были выявлены у 2 детей (2,4%), гриппа В — у 12,2% обследуемых.

Столь частое выявление вирусов в аспириатах у длительно кашляющих детей, среди которых в подавляющем большинстве были больные бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями, не является неожиданным. Ранее, при изучении гуморального противовирусного иммунитета у больных с различными хроническими бронхолегочными заболеваниями и бронхиальной астмой мы выявили значительное превышение уровня антител, существенно более высокую частоту обнаружения антител и частоту обнаружения антител в высоких титрах к большинству использованных в исследовании вирусных антигенов у детей раннего возраста по сравнению с детьми с ОРВИ без каких-либо хронических и аллергических болезней [11, 12].

Интенсивное антителообразование по отношению к ряду антигенов неродственных возбудителей связано с тем, что у детей с хроническими бронхолегочными болезнями и бронхиальной астмой имеет место более ранняя встреча с широко распространенными возбудителями ОРВИ и, соответственно, более массивная антигенная стимуляция при высокой вероятности повторного инфицирования в раннем возрасте. Об этом свидетельствует появление антител в более раннем возрасте у детей с бронхолегочными болезнями и бронхиальной астмой и более высокая частота обнаружения антител.

Частое выявление латентных серотипов аденовирусов в аспириатах длительно кашляющих у детей, 70% которых имели ту или иную патологию со стороны ЛОР-органов, свидетельствует о вирусной персистирующей инфекции в миндалинах и аденоидах. В проведенных ранее исследованиях у детей с бронхиальной астмой и при atopических заболеваниях в реакции бластной трансформации лимфоцитов со специфическими вирусными митогенами [11] и в реакции торможения миграции лейкоцитов с вирусными антигенами [13] было установлено, что у детей с бронхиальной астмой и при atopических заболеваниях имеет место более значительная сенсibilизация к вирусам (аденовирусы, парагрипп, РС-вирус, вирусы гриппа) по сравнению со здоровыми.

С возрастом сенсibilизация к различным вирусам увеличивается как у детей с аллергическими (atopическими) заболеваниями, так и у здоровых детей. Однако у последних повышение сенсibilизации выражено в значительно

Рис. 1. Уровень IL 4 и общего IgE в сыворотке крови у обследованных детей (n = 22)

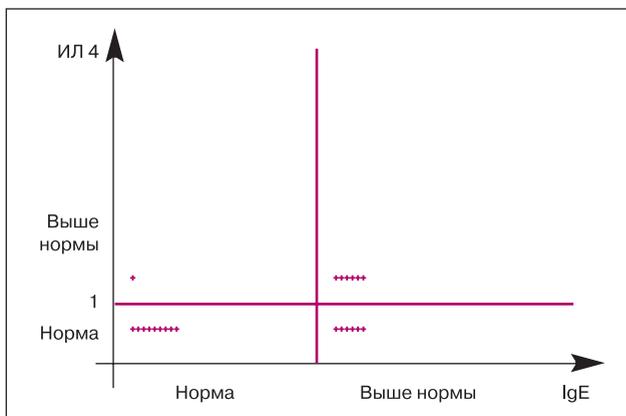
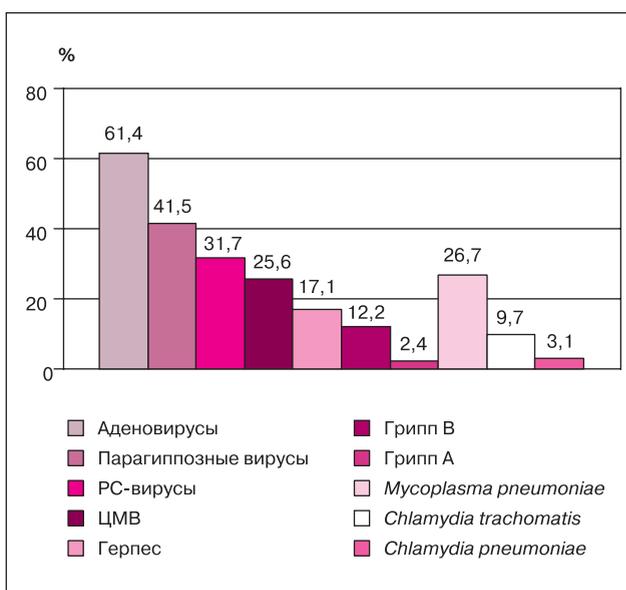


Рис. 2. Частота выявления инфекционных антигенов



меньшей степени. Более высокая степень сенсibilизации (в 3,8 раза, $p < 0,001$) выявлена у детей с очагами хронической инфекции по сравнению с детьми без таковых.

Частые контакты с вирусами (в частности, с аденовирусами), несомненно, являются для больных бронхиальной астмой дополнительным сенсibilизирующим фактором, обуславливающим более тяжелое течение и, возможно, повышенную чувствительность к вновь попадающему в организм вирусному антигену, а также к бактериальным и внутриклеточным возбудителям.

Кроме вирусных антигенов в аспириатах выявлялись и антигены внутриклеточных возбудителей. Антигены *Mycoplasma pneumoniae* были выявлены у 25,1% обследованных; существенно реже выявлялись антигены *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* (9,7% и 3,1%; $p < 0,05$).

Антигены *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* выявлялись только в сочетании с вирусными антигенами и с антигеном *Mycoplasma pneumoniae*, и ни в одном случае мы не выявили моноинфекцию. Микоплазменная инфекция выявлялась также преимущественно в ассоциациях с другими возбудителями (84%), однако от общего числа выявленных антигенов *Mycoplasma pneumoniae* в 16% была диагностирована мономикоплазменная инфекция.

В литературе имеются данные о том, что из всех вирусных и бактериальных ассоциантов наиболее часто хламидии сочетаются с микоплазмами [9]. Однако, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что сочетание хламидийной и микоплазменной инфекции не превышает 3% от числа всех ассоциаций.

При исследовании сывороток крови с помощью ИФА IgM антитела к *Mycoplasma pneumoniae* выявлялись у 20,7% обследованных и несколько реже (11,8%) выявлялись специфические IgM антитела к роду *Chlamydia*. Выявление IgM антител может свидетельствовать как о наличии острой инфекции, так и об обострении хронической инфекции с репликацией возбудителя. У 4 больных было выявлено одновременно два маркера острой микоплазменной инфекции (антиген в аспирате и специфические антитела класса М в сыворотке крови; в двух случаях антиген *Mycoplasma pneumoniae* был выявлен в аспирате двумя методами: РИФ и ПЦР).

IgG-антитела к *Mycoplasma pneumoniae* как следствие ранее перенесенной или хронически текущей инфекции выявлялись в 19,6 % и значительно реже (5, 9%; $p < 0,05$) к роду *Chlamydia*. В 6,9% случаев в сыворотках крови определялись IgA-антитела к *Mycoplasma pneumoniae*, что свидетельствует об активации текущей хронической микоплазменной инфекции или реинфекции у обследуемых больных. К роду *Chlamydia* IgA-антитела в диагностическом титре у обследуемых больных не были выявлены, а в 6,9% случаев антитела к роду *Clamydia* определялись в пограничной зоне.

В двух случаях при обследовании в динамике специфические IgM-антитела в крови и антиген *Mycoplasma pneumoniae* в аспирате выявлялись в течение года, а специфические IgG-антитела так и не были обнаружены. Это может свидетельствовать об определенной неполноценности иммунного ответа на инфекцию, проявляющегося в отсутствии элиминации возбудителя на протяжении длительного промежутка времени, а также в отсутствии переключения продукции IgM на IgG.

У одного ребенка одновременно выявились антиген *Mycoplasma pneumoniae* в аспирате и специфические антитела классов G, M, и A, что безусловно свидетельствует о наличии хронической персистирующей инфекции.

Таким образом, из внутриклеточных возбудителей у обследуемых больных микоплазменная инфекция определяется чаще по сравнению с хламидийной, что объясняется большими трудностями выявления хламидийной инфекции, а также меньшим распространением в популяции.

Для уточнения этого предположения мы провели скрининговое обследование представительной группы детей поликлинического отделения без затяжного кашля на нали-

чие специфических IgG, IgM и IgA-антител к роду *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, специфические антитела к микоплазменной инфекции и в популяции встречались существенно чаще, чем к хламидийной инфекции, что подтверждает более широкое распространение микоплазменной инфекции.

Следует отметить, что нам не удалось выявить существенных различий в частоте выявления хламидийной и микоплазменной инфекции у детей с затяжным кашлем и у детей без бронхолегочных болезней.

Более частое выявление IgG и IgA-антител к *Mycoplasma pneumoniae* по сравнению с антителами к роду *Chlamydia* может свидетельствовать о том, что инфицирование микоплазмами происходит раньше, чем хламидиями. В проведенном ранее исследовании [11] мы установили, что встреча и инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* происходит в раннем возрасте (до трех лет). В работе В.А. Бобылева [14], посвященной изучению хламидийной инфекции при хронических и рецидивирующих бронхолегочных болезнях у детей было установлено, что инфицирование хламидиями в группе детей с бронхолегочной патологией происходит после трех лет, увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений у старшеклассников.

Мы проанализировали частоту выявления хламидийных и микоплазменного антигенов в аспиратах у детей дошкольного и школьного возраста. Из общего количества антигенов *Mycoplasma pneumoniae* в аспиратах было выявлено у 47,4% детей раннего и дошкольного возраста и практически такое же количество (52,6%) — у детей школьного возраста. Антигены *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis* в аспиратах выявлялись преимущественно у детей более старшего возраста (71,4 и 28,6%; $p < 0,02$). Сходные результаты были получены и при анализе частоты выявления хламидийных и микоплазменного антигенов на количество обследованных детей дошкольного и школьного возраста. Полученные данные подтверждают, что встреча и инфицирование микоплазмами происходят раньше, чем хламидиями.

Таким образом, у детей с хроническим кашлем выявляются разнообразные ассоциации различных возбудителей вирусных инфекций, таких как аденовирусы, парагрипп, РС-вирус, а так же антиген *Mycoplasma pneumoniae*. Хламидийная инфекция встречается существенно реже, и, по-видимому, имеет менее существенное значение при этой патологии.

Результаты наших исследований не совпадают с данными ряда авторов [5, 7, 9] в том, что микоплазменной и хлами-

Таблица 2. Результаты серологического обследования детей

Антиген	Частота выявления антител		
	IgG	IgM	IgA
<i>Chlamydia</i>	44/550 8,0% ± 1,2 ($p < 0,001$)	55/558 9,8% ± 1,3 ($p < 0,001$)	15/186 8,1% ± 2,0 ($p < 0,001$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	108/522 19,6% ± 1,7	101/558 19,2% ± 1,7	41/193 21,2% ± 2,9

Примечание:

В знаменателе — количество исследованных сывороток крови; в числителе — количество положительных проб.

В скобках указан коэффициент значимости выявленных различий в частоте выявления антител к *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*.

дийной инфекциям принадлежит ведущая роль при бронхиальной астме и различных бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся длительным кашлем и более созвучны исследованиям, в которых установлено, что хроническая респираторная хламидийная инфекция или реинфицирование не влияют на частоту обострений хронических рецидивирующих бронхолегочных заболеваний [14, 15] и не имеют достоверной связи с синдромом бронхиальной обструкции [14, 16].

Как показал анализ, в подавляющем большинстве случаев затяжному кашлю предшествовала острая респираторная инфекция (так называемый постинфекционный кашель). Однако тщательное клиническое и лабораторное обследование детей позволило выявить у них различные аллергические заболевания, в том числе и бронхиальную астму. Достаточно сказать, что 65,5% случаев бронхиальной астмы были выявлены только после появления затяжного кашля и обращения к врачу. Не удивительно, что ОРИ явилась триггерным фактором манифестации обострения бронхиальной астмы или ее дебюта.

Известно, что одной из причин обострений и неконтролируемого тяжелого течения бронхиальной астмы могут быть частые вирусные респираторные инфекции, а также сопутствующие риносинуситы [17]. Анализ обращений по поводу затянувшегося кашля позволил установить, что среди длительно кашляющих детей имеется большое количество часто болеющих ОРИ; выявить очаги хронической инфекции в носоглотке, требующие санации.

Таким образом, когда на прием к педиатру в амбулаторно-поликлиническом учреждении приходит длительно кашляющий ребенок, врач должен действовать, руководствуясь следующим алгоритмом. По результатам анамнеза, клинической картины, инструментальных и лабораторных методов обследования необходимо исключить у ребенка врожденную патологию, новообразования, инородное тело, др. Совместно с невропатологом необходимо подтвердить или исключить диагноз психогенного кашля. Во всех случаях обязательна консультация ЛОР-врача. И только после этого следует назначать лечение.

Повторные респираторные заболевания способствуют формированию бронхолегочной и аллергической патологии, а также являются одной из причин острых и хронических гайморитов, синуситов, тонзиллитов, отитов.

В настоящее время широко используется иммунотерапия местными иммуномодуляторами, высокая эффективность которых определяется снижением активности воспалительных проявлений в глотке, повышением активности клеточного иммунитета, уменьшением риска хронизации, а также частоты и продолжительности респираторных инфекций без применения антибиотиков, что очень важно, если учесть, что в поликлиниках и нередко в стационарах при затянувшемся кашле назначают лечение антибиотиками [18, 19].

Для применения антибиотиков требуются серьезные основания. Необходимо обращать внимание на случаи длительного традиционного лечения антибиотиками, которые не приводят к положительному эффекту. В этих случаях в стандарт обследования детей с затяжным кашлем следует включить исследование аспиратов (а не мазков из носоглотки) для выявления внутриклеточных возбудителей, а также исследование сывороток крови на наличие специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* и роду *Chlamydia*. Учитывая определенные трудности диагностики хламидийной инфекции, необходимо использовать не менее двух методов, а при возможности применять ПЦР. Несмотря на то, что нам не удалось показать существенно значения хламидийной и инфекции при затяжном каш-

phytoneering

Раскрывая силу растений

**Двойная сила тимьяна
против кашля и бронхита**

Бронхипрет®



Рег. уд. № ЛС - 000181, ЛС - 000182, ЛС - 001464

- Оптимальная концентрация активных веществ
- Быстрое наступление лечебного эффекта
- Комплексное действие
- Хорошая переносимость

**Специальная форма выпуска -
сироп для детей с 3-х месяцев**


BIONORICA®
The phytoneering company

ООО "БИОНОРИКА"
Тел.: (495) 502-90-19
факс: (495) 734-12-00
<http://www.bionorica.ru>
e-mail: bionorica@co.ru

ле у детей, нельзя игнорировать факт выявления у части детей антигенов внутриклеточных возбудителей и специфических антител. При подтверждении наличия хламидийной или микоплазменной инфекции следует использовать антибиотики макролидного ряда.

Симптоматическая противокашлевая терапия должна заключаться не в подавлении кашля, а в его усилении при условии перевода кашля из сухого непродуктивного в продуктивный. Необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко. Противокашлевые лекарственные средства применяются лишь при мучительном, надсадном и малопродуктивном кашле, как, например, при коклюшной инфекции. Для облегчения кашля и улучшения отделения мокроты можно применять комбинацию противокашлевых и отхаркивающих препаратов.

Терапия кашля включает мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов и восстановление мукоцилиарного клиренса. Среди средств, улучшающих откашливание мокроты, используют *муколитики*, разжижающие мокроту и изменяющие вязкость секрета (ацетилцистеин, цистеин, метилцистеин); *мукогидратанты*, способствующие внедрению воды в структуру секрета слоя «золь» (гипертонические солевые растворы, йодсодержащие препараты натрия и калия); *мукорегуляторы*, регулирующие выработку секрета железистыми клетками (карбоцистеин, степронин, летостеин); *поверхностно-активные и разжижающие вещества*, изменяющие адгезию секрета (бромгексин, амброксол); отхаркивающие *мукокинетики* (препараты термопсиса, солодки, алтея, синупрет, гвайфензин, хлорид аммиака, натрия цитрат, терпингидрат).

При лечении кашля показано положительное действие растительного препарата Бронхипрет (Бионорика АГ, Германия) у детей с острыми бронхитами. В состав препарата входят лекарственные растения тимьян и плющ. Основными активными компонентами тимьяна являются эфирные масла, в том числе тимол. Данные вещества оказывают местное воздействие на легкие, так как выводятся через дыхательные пути, действуют бактерицидно, уменьшают бронхоспазм и снижают вязкость мокроты (муколитическое действие) [20]. Плющ оказывает отхаркивающее действие и обладает спазмолитическими свойствами, что способствует предотвращению и уменьшению спазмов при кашле [21].

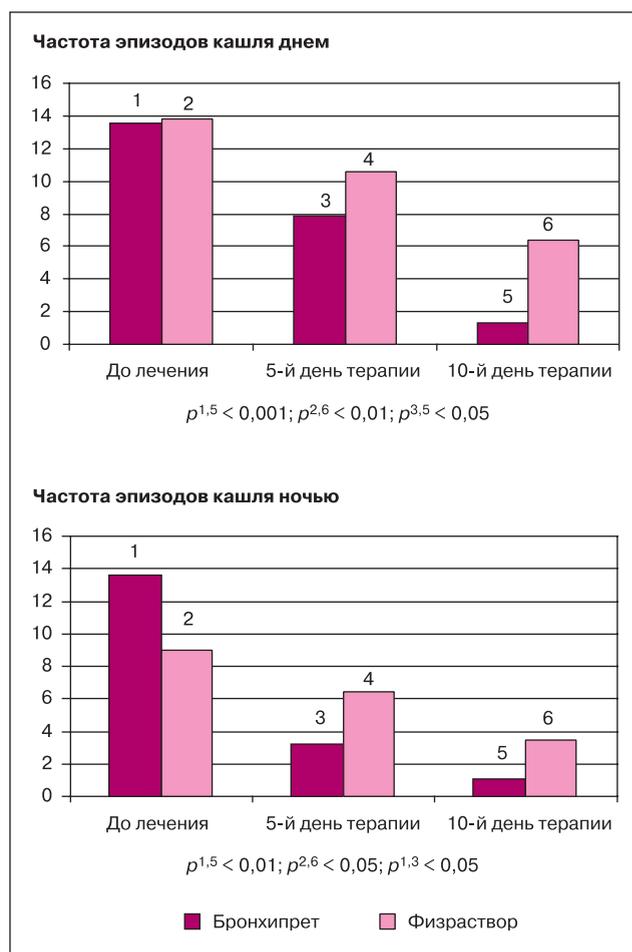
В Научном центре здоровья детей РАМН на базе НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения в амбулаторных условиях проводилось открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и переносимости препарата Бронхипрет сироп. Клиническое исследование было организовано для оценки эффективности и переносимости препарата по сравнению с вдыханием физиологического раствора NaCl 0,9% через небулайзер.

Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 мес до 6 лет. Критериями включения в исследование являлись: возраст детей: от 3 месяцев до (не старше) 6 лет с клиническим диагнозом острого (трахео)бронхита и недавним началом выработки мокроты (менее 2 дней); если у ребенка наблюдалось более 10 приступов кашля в дневное время в течение последнего дня перед обращением в НЦЗД РАМН, а общий балл по шкале тяжести бронхита составлял ≥ 5 баллов (из 20 максимальных). Диагноз выставлялся на основании истории болезни и данных физического обследования, включающего оценку характерных признаков и симптомов согласно шкале тяжести бронхита: кашля, мокроты, боли в грудной клетке при кашле, одышки и хрипов при аускультации легких. Баллы

рассчитывались следующим образом: 0 — симптом отсутствует, 1 — легкая выраженность симптомов, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — очень сильная выраженность симптомов.

В исследования не включались дети с сопутствующей высокой лихорадкой $\geq 39^\circ\text{C}$, с диагнозом «пневмония», с хроническими заболеваниями легких в анамнезе, например, хроническим бронхитом, хроническим обструктивным заболеванием легких, бронхоэктазами, бронхиальной астмой, муковисцидозом, клинически значимыми хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, ЖКТ или печени в анамнезе, злокачественными новообразованиями. Критериями исключения были также: сопутствующая терапия иммунодепрессантами, системными антибиотиками и системными или ингаляционными глюкокортикоидами (в течение 4 недель до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии), другими мукоактивными веществами (в течение 2 недель до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии), противокашлевыми препаратами и другими средствами, влияющими на отделение мокроты, за исключением паровых ингаляций, приема нестероидных противовоспалительных препаратов (кроме парацетамола, который разрешается принимать в случае повышения температуры). Из 50 пациентов 25 человек составили группу сравнения (из них 1 ребенок в возрасте 1 года 10 месяцев, 1 ребенок в возрасте 2 лет, 9 детей в возрасте 3 лет, 6 детей в возрасте 4 лет, 8 детей в возрасте 5 лет) и принимали сироп в течение 10 дней в следующей дозировке: детям в возрасте от 3 до 12 месяцев по 15 капель 3 раза в день;

Рис. 3. Частота эпизодов кашля



от 1 года до 2 лет — по 17 капель 3 раза в день; от 2 до 3 лет — по 20 капель 3 раза в день; от 3 до 4 лет — по 23 капли 3 раза в день; от 4 до 5 лет — по 26 капель 3 раза в день; от 5 до 6 лет — по 26 капель 3 раза в день. 25 детей контрольной группы (1 ребенок 2 лет, 8 детей в возрасте 3 лет, 6 детей в возрасте 4-х лет, 10 детей в возрасте 5 лет) получали ингаляции физиологического раствора NaCl 0,9% через небулайзер в количестве 3 мл 3 раза в день. Распределение на группы осуществлялось случайным вытягиванием конвертов, в которых указывалось, в какую группу будет включен пациент. Родители всех пациентов вели дневник симптомов, в котором отмечали количество эпизодов кашля днем и ночью, длительность приступов, наличие или отсутствие мокроты, динамику общего самочувствия. В течение 10 дней лечения пациенты дважды приходили на прием к врачу: на 5-й и 10-й дни лечения. Исследователем велась индивидуальная регистрационная карта пациента, куда заносились характерные признаки и симптомы согласно шкале тяжести бронхита, оцениваемые до и после лечения; переносимость исследуемого препарата в баллах; соблюдение пациентом режима приема исследуемого препарата. До лечения средняя частота эпизодов кашля в сравниваемых группах днем составила 13,6; ночью: 13,6 — в группе, принимавших исследуемый препарат и 9,0 — в группе, принимавшей физраствор. На рисунке 3 представлена средняя частота эпизодов кашля днем и ночью на фоне проводимой терапии. У всех детей (100%) на фоне лечения исследуемым препаратом к 5-му дню было отмечено снижение эпизодов кашля днем и ночью. У детей, использовавших физраствор,

снижение эпизодов кашля ночью и днем было отмечено у 72% ($p < 0,02$). У 28% число эпизодов кашля либо осталось на прежнем уровне, либо несколько увеличилось. Необходимо отметить, что у детей из группы сравнения среднее количество эпизодов кашля ночью с 13,6 снизилось до 3,2 (в 4,2 раза: $p < 0,01$), а у детей, использовавших физиологический раствор, количество эпизодов кашля ночью снизилось только в 1,4 раза. При аускультации хрипы на 5-й день лечения не выслушивались в обеих группах.

У 10-му дню лечения у детей из группы сравнения среднее количество эпизодов кашля днем составило 1,3, а ночью — 1,1 (то есть по сравнению со средним количеством эпизодов кашля до лечения снизилось в 10,5 раз). При этом у 34% приступы кашля совсем прекратились.

У детей контрольной группы к 10-му дню лечения среднее количество эпизодов кашля снизилось в 2,1 раза днем и в 2,6 раза ночью по сравнению с количеством эпизодов кашля до лечения. Однако следует отметить, что ни в одном случае не было отмечено полного прекращения кашля: днем родители отмечали от 3 до 11, а ночью от 2 до 6 эпизодов кашля.

Со слов родителей, улучшение самочувствия детей при приеме изучаемого препарата было отмечено к 4-му дню от начала приема препарата, а в контрольной группе — к 8-му дню. Переносимость сиропа у всех больных была хорошей. Все пациенты указывали на его приятный вкус и принимали с удовольствием. Побочных действий при применении препарата не было отмечено. Таким образом, применение растительного препарата Бронхипрет сироп у детей с кашлем эффективно и безопасно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д., Волков К.С., Нисевич Л.Л. Применение современных антибиотиков-макролидов в педиатрической практике // *Лечащий врач*. — 2006. — № 8. — С. 71–73.
2. Овчаренко С.И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // *Consilium medicum. Пульмонология*. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 22.
3. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение // *Пульмонология*. — 2001. — V. 11, № 3. — С. 33–37.
4. Ревякина В.А. Кашель у детей: причины и подходы к терапии // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 38.
5. Борискина И.Е., Тараканова Н.В. Синдром хронического кашля: диагностический поиск. Сборник материалов X Съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям». — М., 2005. — С. 58.
6. Тимина В.П., Горина Л.Г., Павлова Л.А. и др. Клиника и новые подходы к диагностике респираторного микоплазмоза детей. Материалы V Российского съезда врачей-инфекционистов. — М., 1998. — С. 308–309.
7. Романова М.А., Гришкин И.Г., Клинико-лабораторные особенности и этиопатогенетическое лечение рецидивирующего бронхита, вызванного внутриклеточными Патогенами // *Детские инфекции*. — 2007. — № 2. — С. 33–36.
8. Дудкина М.В. Особенности проявлений хламидийной пневмонии у детей с бронхиальной астмой. Сборник материалов XI Конгресса педиатров России. — М., 2006. — С. 221–222.
9. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Скирда Т.А. и др. Смешанная хламидийно-микоплазменная инфекция: варианты течения и исходы заболевания // *Детские инфекции*. — 2004. — № 4. — С. 10–13.
10. Левина Ю.Г. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность комбинированных препаратов в лечении бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 26.
11. Нисевич Л.Л. Противовирусный иммунитет при хронических бронхолегочных болезнях у детей // *Советская педиатрия*. — М.: Медицина, 1985. — Т. 3. — С. 74–106.
12. Нисевич Л.Л. Аллергические болезни у детей. — М.: Медицина, 1998. — С. 352.
13. Нисевич Л.Л., Романова Л.А., Соминина А.А. Особенности реакции торможения миграции лейкоцитов с вирусными антигенами при atopической бронхиальной астме у детей // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1988. — № 2. — С. 27–30.
14. Бобылев В.А. Респираторная хламидийная инфекция при хронических и рецидивирующих бронхолегочных болезнях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 23.
15. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Бобылев В.А. и др. Этиологическое значение *Chlamydia pneumoniae* у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких // *Вопросы современной педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 47–50.
16. Каграманова К.Г., Шугурина Е.Г., Кижеватова Т.А. и др. Микоплазменная инфекция у детей с бронхиальной астмой. Сборник материалов XI Конгресса педиатров России. — М., 2006. — С. 266.
17. Намазова Л.С., Огородова Л.М., Левина Ю.Г. и др. Бронхиальная астма. — М.: Педиатрия. 2005. — С. 36–81.
18. Гаращенко И.И., Володарская В.Г. Профилактика и лечение хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей // *Детские инфекции*. — 2007. — № 1. — С. 56–59.
19. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах // *Детские инфекции*. — 2007. — № 2. — С. 49–52.
20. ESCOP Monograph, Thimi herba (Thyme). European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg (2003).
21. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5 the ed., Springer, Berlin-Heidelberg etc. (1995).

М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова, А.Г. Гайворонская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Менингиты у детей: особенности пневмококковых менингитов и возможности их вакцинопрофилактики

В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ — МЕНИНГИТ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА. АВТОРЫ ПОДРОБНО ПРЕДСТАВИЛИ ЭТИОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КАК КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ, ТАК И ПРОГНОЗ. ОБШИРНЫЙ СПИСОК ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ ОБУСЛОВИЛ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОИСКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ. КРОМЕ ТОГО, НЕМАЛОВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЕТ ВОЗРАСТАЮЩАЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И, СООТВЕТСТВЕННО, ПРОБЛЕМА ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ МЕНИНГИТА. ОСНОВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ, КАК УБЕДИТЕЛЬНО ДЕМОНСТРИРУЮТ АВТОРЫ, ЯВЛЯЕТСЯ ВАКЦИНАЦИЯ НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ — ДЕТЕЙ МЛАДШЕ ДВУХ ЛЕТ И ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, КОГДА СОЗДАЕТСЯ ВОЗМОЖНОСТЬ «КОЛЛЕКТИВНОГО» ИММУНИТЕТА. КРОМЕ ТОГО, ВАКЦИНАЦИЯ ПРЕРЫВАЕТ ПОРОЧНЫЙ КРУГ РОСТА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МЕНИНГИТ, ЭТИОЛОГИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ, ПРОГНОЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ.

72

Контактная информация:

Галицкая Марина Геннадьевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением
вакцинопрофилактики Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92
Статья поступила 22.01.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Менингит — это воспаление мягкой и паутинной мозговых оболочек и субарахноидального пространства, часто приводящее к тяжелым осложнениям и смерти.

Возбудителями менингита могут быть различные микроорганизмы. Различают бактериальный (гнойный), вирусный (серозный), реже — грибковый и туберкулезный менингиты. Вирусный менингит чаще вызывают энтеровирусы, он обычно протекает доброкачественно и редко приводит к тяжелым осложнениям. Этиология гнойных менингитов различается в зависимости от возраста ребенка, сопутствующих заболеваний, времени года и эпидемиологической ситуации. Наибольшая заболеваемость менингитом приходится на первый месяц жизни; самые частые возбудители менингита у новорожденных — *Streptococcus agalactiae* (60%), *Escherichia coli* и другие энтеробактерии (30%), а также *Listeria monocytogenes* (2%) и другие (8%) [1]. Начиная со второго месяца жизни возбудителями менингита чаще всего оказываются *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* типа b. Первое место по частоте заболеваемости принадлежит менингококковому менингиту (18 случаев на 100 тыс. детей до пятилетнего возраста в год — данные по Москве за 1999–2001 гг.) [2–4]. Менингит, вызванный гемофильной палочкой типа B, занимает по частоте второе место (5,7 случаев на 100 тыс. детей до пятилетнего возраста в год), что составляет от 10 до 50% случаев (данные по Российской Федерации) [5]. Заболеваемость пневмококковым менингитом (зарегист-

M.G. Galitskaya, L.S. Namazova, A.G. Gaivoronskaya

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

Meningitises among children: peculiarities of the pneumococcal meningitis and opportunities for their vaccine-based prevention

THIS ARTICLE REVIEWS THE URGENT ISSUE OF THE MODERN PEDIATRICS — MENINGITIS AND ITS PREVENTION. THE AUTHORS EXPLICITLY HIGHLIGHTED THE ETIOPATHOLOGICAL ASPECTS OF THE DISEASE, DEFINING BOTH THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE AND FORECAST. THE EXTENSIVE LIST OF SEVERE NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF THE BACTERIAL MENINGITISES STIPULATED A NECESSITY TO LOOK FOR THE PREVENTIVE EVENTS. BESIDES, GROWING ANTIBIOTIC RESISTANCE AND CONSEQUENTLY EFFECTIVE MENINGITIS THERAPY ARE NOT INSIGNIFICANT. THE AUTHORS CONVINCINGLY DEMONSTRATED THAT THE BASIS FOR THE PREVENTION IS VACCINATION AMONG THE MOST VULNERABLE GROUPS OF POPULATION — CHILDREN YOUNGER THAN TWO YEARS AND ELDERLY PEOPLE. THERE IS AN OPPORTUNITY FOR THE «COLLECTIVE» IMMUNITY. MOREOVER, VACCINATION BREAKS THE VICIOUS CIRCLE OF THE GROWING RESISTANCE TO ANTIBIOTICS.

KEY WORDS: MENINGITIS, ETIOLOGY, COMPLICATIONS, FORECAST, PREVENTION, CHILDREN.

рированный уровень в Европе среди детей до двухлетнего возраста) колеблется от 5 до 10 на 100 тыс. По данным британских ученых, этот возбудитель выходит на второе место, опережая по частоте менингиты гемофильной этиологии (что, видимо, связано с использованием в национальном календаре вакцинации против гемофильной инфекции) [6]. Замечено, что заболеваемость менингитом имеет сезонный характер. Так, вспышки менингококкового и пневмококкового менингита приходятся на зиму, а гемофильная палочка типа b вызывает две вспышки менингита — в начале зимы и весной. Риск менингита выше на фоне таких сопутствующих заболеваний, как врожденные и приобретенные иммунодефициты, гемоглобинопатии, аспления, хронические заболевания печени и почек. При этих заболеваниях менингит чаще вызывают пневмококки. Менингококковый менингит чаще возникает при недостаточности некоторых компонентов комплемента [1]. Менингит развивается в результате гематогенного распространения инфекции в субарахноидальное пространство, прямого заноса инфекции из прилежащих очагов (при мастоидите, синуситах) или инфицирования через различные дефекты (например, травматические или врожденные) твердой мозговой оболочки. Самый распространенный путь инфицирования — гематогенный. Риск инвазии пропорционален концентрации возбудителя в крови, но также зависит от реактивности организма. Менингит может развиваться в результате спонтанной бактериемии или на фоне первичных очагов инфекции (среднего отита, пневмонии, флегмоны). Среди причин развития менингитов у новорожденных детей одно из первых мест занимает артрит [7].

Клиническая картина

Классическая триада симптомов — лихорадка, головная боль, ригидность затылочных мышц — характерна для детей старше двух лет. У детей первых лет жизни ригидности затылочных мышц и других симптомов раздражения мозговых оболочек может не быть. Характерны нарушения сознания (сонливость, спутанность сознания, иногда кома, которая является прогностически неблагоприятным фактором). У грудных детей может выбухать большой родничок. Очаговые неврологические симптомы в начале заболевания встречаются редко. Менингит может протекать с системными проявлениями (в виде пятнистой эритематозной сыпи), что более характерно для менингококкового менингита. При менингококковом менингите, а также при менингите, вызванном энтеробактериями, артериальная гипотония обычно бывает вызвана эндотоксинемией. Большинство других возбудителей менингита (пневмококки, гемофильная палочка типа b, листерия) редко вызывают токсический шок [1]. Для Hib-менингита характерны менее тяжелое течение болезни, более низкий процент случаев отека мозга, менее глубокие и менее продолжительные нарушения сознания. Значительно реже наблюдаются генерализованные судороги. В то же время чаще встречаются фокальные судороги и очаговая симптоматика, в частности мозжечковая атаксия, поражение черепно-мозговых нервов, особенно VIII пары [5]. Хотя пневмококковый менингит встречается не так часто, как менингококковый, а в нашей стране реже и чем Hib-менингит, прогноз при пневмококковом менингите гораздо серьезней. Уровень летальности у детей превышает 15% — он примерно в 7 раз выше, чем при менин-

гококковом менингите (B и C), и в 4 раза выше, чем при менингите, вызванном гемофильной палочкой типа b [8]. Менингиты, помимо осложнений, возникающих непосредственно после перенесенного заболевания (летальный исход, глухота, повреждение головного мозга, фокальная неврологическая симптоматика, судороги), часто имеют отдаленные неврологические последствия (задержка психического развития, эпилепсия, нарушения слуха) [9]. У детей, перенесших именно пневмококковый менингит, риск развития отдаленных и тяжелых неврологических осложнений в два раза выше, чем у детей после Hib- и менингококкового менингита [10]. По данным британских авторов, у 17% больных, перенесших пневмококковый менингит, впоследствии обнаруживалось отставание интеллектуального развития, у 11,5% — спастичность или парезы, у 14,3% — эпилептические приступы и у 27,3% — потеря слуха, а также проблемы с поведением и обучением [11].

Диагностика

При подозрении на менингит показано экстренное исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). В зависимости от возбудителя изменения СМЖ будут различными. Для идентификации возбудителя проводится микроскопическое исследование мазка СМЖ. Посев СМЖ положителен у 70–90% нелеченых больных. Предшествовавший прием антибиотиков снижает информативность посева. В этих случаях выявить этиологию менингита помогают методы выявления антигенов возбудителя (например, метод латекс-агглютинации), которые выявляют причинного агента примерно у 90% больных [1]. Лабораторная диагностика не ограничивается определением возбудителя. В общем анализе крови обнаруживается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Лейкопения, как правило, говорит о неблагоприятном прогнозе, особенно при менингококковой и пневмококковой инфекции. Компьютерная томография головы на ранней стадии менингита позволяет выявить отек мозга, а позже — субдуральный выпот и эмпиему.

Лечение

При подозрении на менингит обычно начинают эмпирическую антибактериальную терапию, не дожидаясь результатов посева. В выборе антибиотика исходят из вероятного возбудителя с учетом возраста больного, эпидемиологического анамнеза. Получив результаты посева, переходят с антибиотика широкого спектра действия на препарат, активный в отношении выделенного возбудителя. Цель поддерживающей терапии — предотвратить неврологические осложнения. При необходимости назначают ингаляции кислорода, инфузионную терапию.

В последние годы важной проблемой стала растущая резистентность возбудителей к различным антибактериальным препаратам. Так, в США способность продуцировать β-лактамазу отмечена у 40% штаммов гемофильной палочки типа b, в Австралии — у 20% [12]. В России высокая резистентность этого микроорганизма сформировалась к ко-тримоксазолу и цефалоспорином первого поколения. 10–25% гемофильной палочки типа b также способны продуцировать β-лактамазу [13]. Что касается пневмококков, то в последнее время также отмечается тенденция к повышению резистентности этого возбудителя к пенициллинам и макролидам,

причем в различных странах ситуация разнится [14]. Так, сообщается, что резистентность пневмококков к антибиотикам в некоторых частях Европы, в частности во Франции, Испании и странах Восточной Европы, весьма высока, тогда как в Германии и Северной Европе она присутствует в незначительной мере [15]. Например, в Испании уже до 80% штаммов резистентны к пенициллину [16]. В Российской Федерации 35% штаммов пневмококка устойчивы к ко-тримоксазолу, 27,4% — к тетрациклину, 12,7% — к цефаклору [17].

Из причин роста антибиотикорезистентности можно выделить следующие: все более частое назначение различных антибактериальных препаратов, даже при банальных ОРВИ; увеличение числа тяжело протекавших инфекционных заболеваний, трудно поддающихся обычной терапии (при которых приходится назначать дополнительные антибактериальные препараты) [16].

Профилактика

Развитие менингитов различной этиологии (менингококковой, гемофильной, а также пневмококковой) можно предотвратить при помощи вакцинации.

Внедрение конъюгированных вакцин против Hib-инфекции в 1990-е годы привело к практически полной элиминации инвазивных форм Hib-заболевания в большинстве стран мира, где удалось достигнуть широкого охвата вакцинацией. Например, в 1989 г. после введения в США массовой вакцинации против Hib-инфекции заболеваемость Hib-менингитами среди детей младше 4 лет снизилась на 98%. Вакцинация также привела к снижению назофарингеального носительства Hib-инфекции у детей. В результате уменьшается частота передачи возбудителя, что также может способствовать снижению общего числа Hib-заболеваний [18].

С учетом тяжести течения менингококковых менингитов была разработана конъюгированная вакцина против менингококка группы С (МенС), которая, в отличие от обычной полисахаридной вакцины, иммуногенна для детей первых месяцев жизни. С 2000 г. она применяется для массовой вакцинации детей и молодежи до 18–25 лет в Великобритании, Ирландии, Испании; с 2002 г. — также в Исландии, Бельгии и Голландии. В результате заболеваемость, вызванная менингококками группы С, в соответствующих возрастных группах в данных странах снизилась на 80%, а общий вклад менингококков группы С в заболеваемость менингококковой инфекцией упал с 30–50% до 10–20% [19]. В России и других странах СНГ данная вакцина не зарегистрирована. С 2001 г. разрабатывается конъюгированная вакцина против менингококка группы А (МенА), которая, по прогнозам, ограничит заболеваемость этой формой менингококковой инфекцией в развивающихся странах Африки [20].

В течение многих лет для вакцинации пожилых людей из групп риска успешно применяется 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, но эта же вакцина не действует на детей первых двух лет жизни (а именно эта возрастная группа детей подвержена максимальному риску в отношении пневмококковой инфекции) [21]. Решают эту проблему недавно созданные новые конъюгированные вакцины. С помощью конъюгации с белковым носителем, например с CRM197, достигается выраженный иммунный ответ на введение вакцины у детей младшего возраста (до 2 лет) [6]. В большинстве стран Евросоюза 7-валентная конъю-

гированная вакцина (PCV-7), включающая антигены семи серотипов (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), которые отвечают за более чем 80% инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, уже рекомендована для применения у детей раннего возраста из групп риска. В США пневмококковая конъюгированная вакцина включена в календарь прививок с 2000 г. Результаты исследований в США показали, что после начала массовой вакцинации у детей первых двух лет жизни заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией снизилась в 2001 г. на 69% по сравнению с 1998 г. Также снизилась заболеваемость взрослого населения: к 2002 г. частота инвазивной пневмококковой инфекции среди взрослых 20–39 лет снизилась на 46%, в возрастной категории от 40 до 64 лет — на 20%, среди пожилых людей старше 65 лет — на 29% [22]. Опыт США указывает на то, что массовое применение конъюгированной пневмококковой вакцины у детей раннего возраста формирует популяционный иммунитет, когда массовая вакцинация (а не только групп риска) обеспечивает защиту на популяционном уровне (за счет снижения передачи возбудителя от детей взрослым) [23]. В 2006 и 2007 гг. вакцина PCV-7 была внесена в национальные программы иммунизации во многих европейских странах (Италия, Норвегия, Греция, Испания, Франция, Германия и др.). Важно отметить, что вакцинация прерывает порочный круг роста резистентности к антибиотикам. Вакцинируя детей раннего возраста, мы защищаем их от смертельно опасных заболеваний. При этом снижается носительство и распространение инфекции в популяции, соответственно, инфекция протекает в более легкой форме и реже требует назначения антибиотиков. Таким образом, снижается резистентность к антибиотикам [16].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что:

- ◆ Такие возбудители, как пневмококки, менингококки, гемофильная палочка типа b могут вызывать серьезные инвазивные инфекции, среди которых менингит является наиболее опасным.
- ◆ Особенно подвержены риску возникновения этих заболеваний возрастная группа детей до двухлетнего возраста, а также пожилые люди.
- ◆ Менингиты, помимо осложнений, возникающих непосредственно после перенесенного заболевания, часто ответственны и за отдаленные неврологические последствия.
- ◆ Растущая резистентность к различным антибактериальным препаратам ухудшает прогноз течения бактериальных менингитов.
- ◆ Профилактикой бактериальных менингитов является специфическая вакцинация.
- ◆ Вакцинопрофилактика прерывает порочный круг роста резистентности к антибиотикам.
- ◆ Учитывая, что больше подвержены риску инвазивных инфекций дети до двухлетнего возраста, необходимо использовать конъюгированные вакцины, которые дают адекватный иммунный ответ даже у грудных детей.
- ◆ Массовая вакцинация детей конъюгированными вакцинами способствует созданию коллективного иммунитета. При вакцинации маленьких детей снижается заболеваемость и взрослого населения в том числе и людей пожилого возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри. — М., 2006. — С. 111, 137, 169, 224–236.
2. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 3. — С. 10–17.
3. Платонов А.Е., Королева И.С., Платонова О.В. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 4. — С. 36–43.
4. Platonov A.E., Moscow Hib Study Team. Book of Abstracts 4th World Congress of World Society for Pediatric Infectious Diseases — WSPID. — Warsaw, 2005. — P. 63.
5. Платонов А.Е., Венгерова Ю.Я. и др. НВВ-менингит: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2002. — № 1–2. — С. 72–77.
6. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 7–12.
7. Гаращенко Т.И., Костинов М.П. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 24–28.
8. Намазова Л.С., Галицкая М.Г., Федосеев М.В. Пневмококковые инфекции и вакцинация — можно ли с помощью профилактики уменьшить бремя болезни? // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 6. — С. 2–7.
9. Halket et al. Долгосрочное наблюдение за лицами, перенесшими менингит в раннем детстве: поведение подростков // Arch. Dis. Child. — 2003. — № 88. — P. 395–398.
10. Доктор Э. Дэвид Г. Макинтош. Пневмококковый менингит: последствия и профилактика. XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2008.
11. Baraff et al. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993. — № 12. — P. 389–394.
12. Спирихина Л.В., Королева И.С., Белошицкий Г.В. Хиб-инфекция и ее актуальность для здравоохранения Российской Федерации // Инфекционные болезни. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 9–13.
13. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии // Consilium medicum. Оториноларингология. — 2001. — Т. 1, № 8. — С. 352–357.
14. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 31–39.
15. Дэвид Г. Макинтош. Пневмококковая инфекция: опасная и непредсказуемая. Можно ли предотвратить беду? XII Конгресс педиатров России. — М., 2008.
16. Намазова Л.С. Новые возможности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей 0–2 лет. XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2008.
17. Страчунский Л.С., Богомильский М.Р. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей // Детский доктор. — 2000. — № 2. — С. 32–33.
18. Bisgard K.M., Leake J., Strelbel P.M. et al. Haemophilus influenzae Invasive Disease in the United State, 1994–1995: Near Disappearance of a Vaccine — Preventable Childhood Disease // Emerg. Inf. Dis. — 1998. — V. 4, № 2. — P. 229–237.
19. Платонов А.Е., Bennett J.V., Slack M.P.E. и др. Первая Российская конференция «Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов». — М., 2004.
20. Платонов А.Е., Королева И.С., Миронов К.О. Эпидемиология менингококковой инфекции в России и мире на современном этапе. — ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, М., 2004.
21. Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP): Preventing pneumococcal disease among infants and young children. — Morbidity and Mortality Weekly Report. — 2006. — V. 49. — P. 9.
22. Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program, Record of the Advisory Committee on Immunization Practices. — October, 15–16, 2003.
23. Whitney et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein — polysaccharide conjugate vaccine // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 348. — P. 18.

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 — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51, кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92, Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92 Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

По материалам XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

От редакции:

Уважаемые коллеги!

Как мы вам и обещали, продолжаем цикл публикаций-отчетов о самых интересных симпозиумах XII конгресса Союза педиатров России, проходивших в начале февраля 2008 г. Мы прекрасно понимаем, что не имеем возможности собрать в Москве всех наших детских врачей, но, безусловно, хотим, чтобы информация была максимально доступна нашим труженикам педиатрам всей страны, независимо от места их проживания. Чтобы все наши коллеги чувствовали плечо друзей, готовых постоянно делиться с ними своими знаниями обо всех самых актуальных проблемах педиатрии. Итак, 21 февраля состоялся симпозиум «Витаминно-минеральные комплексы в лечении детей с нарушениями иммунного статуса». На нем были представлены 2 доклада, краткое содержание которых мы вам и приводим.

И.А. Громов, Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева, Т.Э. Боровик, Т.Н. Степанова, С.Г. Макарова, В.А. Скворцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях

76

Контактная информация:

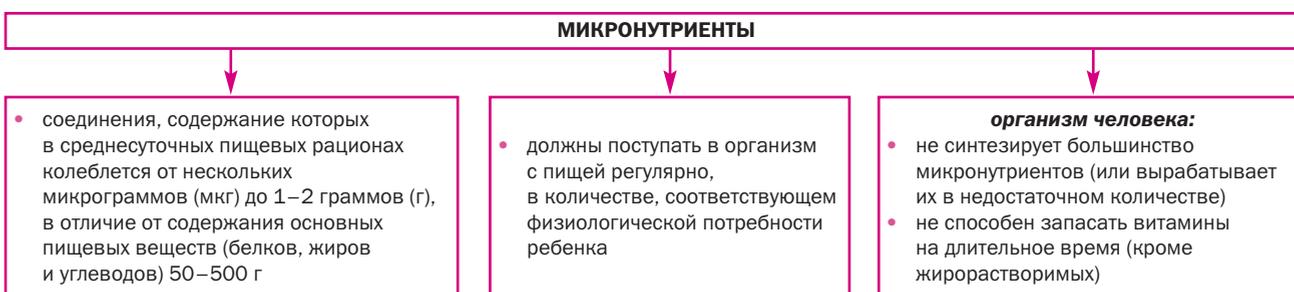
Громов Иван Александрович,
кандидат медицинских наук,
врач-аллерголог отдела
стационарозамещающих технологий
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 967-14-12
Статья поступила 03.03.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Потребность человека в витаминах сформировалась в процессе его многовекового развития и соответствует тому их количеству, которое наши предшественники традиционно получали с большими объемами достаточно разнообразной пищи, соответствующими их значительным энерготратам и образу жизни [1, 2].

Ежедневный рацион человека состоит как из макронутриентов (белков, жиров, углеводов), так и микронутриентов, требующихся в микродозах для нормальной жизнедеятельности организма, к которым относятся витамины и минералы (рис. 1).

К настоящему времени изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ, дефицит или отсутствие которых приводит к значительным

Рис. 1. Свойства микронутриентов

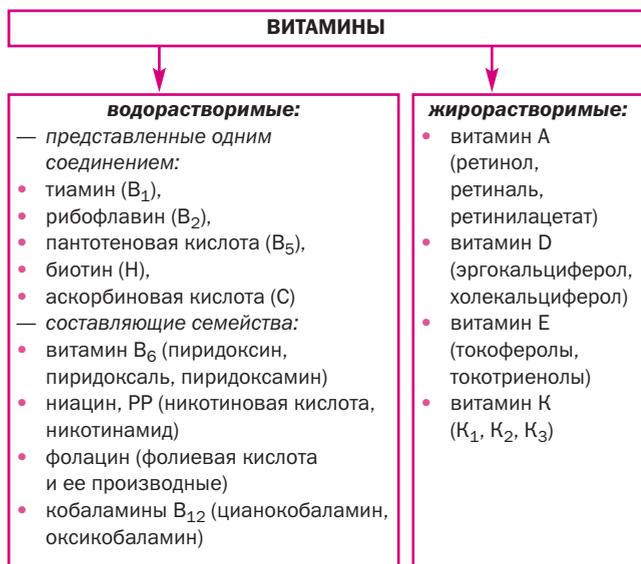


I.A. Gromov, L.S. Namazova, R.M. Torshkhoyeva, T.E. Borovik, T.N. Stepanova, S.G. Makarova, V.A. Skvortsova

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

**Vitamin and mineral substance provision for the children,
suffering from the allergies in modern conditions**

Рис. 2. Классификация витаминов



нарушениям в организме. Существует несколько классификаций витаминов, однако наибольшее распространение получило их деление на водо- и жирорастворимые (рис. 2).

В результате многочисленных исследований было доказано, что витамины и минералы абсолютно необходимы для нормальной жизнедеятельности человека. Хорошо известны свойства витаминов как биологических катализаторов, оказывающих влияние на обмен веществ и обеспечивающих защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды [3–5] (рис. 3, 4).

По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН, в столичных школах-интернатах среди детей с гиповитаминозом С значительно больше неуспевающих учеников, чем среди школьников с нормальным содержанием этого витамина в организме. Обследование детей, находящихся в больницах Москвы, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода и некоторых других городов, выявило дефицит витамина С у 60–70%, витамина В₁ — у 40–45%, В₂ — у 50–60%, Е — у 40–60% пациентов. Это снижало эффективность лечения, замедляло выздоровление (табл. 1).

Рис. 3. Роль витаминов в организме человека



Рис. 4. Роль минеральных веществ в организме человека



Таблица 1. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами

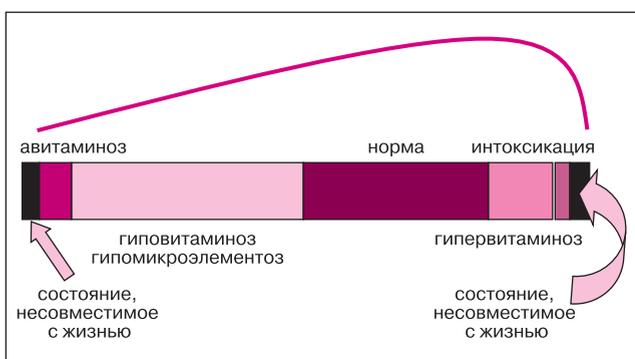
Обеспеченность витаминами и минеральными веществами	Беременные женщины и кормящие матери	Дети
	дефицит (%)	
Витамины		
• витамин С	48–88	70–100
• витамины группы В	28–96	40–80
• фолиевая кислота	60–100	50–90
• витамин В ₁₂	18–84	7–58
• витамин А	2–18	10–50
• витамин Е	0–41	20–80
Минеральные вещества		
• кальций	27–66	40–80
• железо	12–81	10–30
• селен	59	15–80

Примечание:

В России в зимний период частота гиповитаминоза С и D у подростков возрастает до 80%!

Таблица 2. Виды дефицитных состояний и возможные последствия для плода

Дефицитные состояния	Нарушения развития плода
Белково-энергетический дефицит	Внутриутробная гипотрофия, задержка развития головного мозга
Дефицит динноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, нарушение соотношения ω -3 и ω -6 ПНЖК	Нарушение развития ткани головного мозга и сетчатки глаза Отставание в росте, кожные нарушения, нарушения репродуктивной функции, жировая дегенерация печени, нарушение когнитивных функций
Дефицит фолиевой кислоты	Дефекты развития нервной трубки (мозговая грыжа, анэнцефалия и др.), замедленный рост энтероцитов
Дефицит витамина А	Врожденные пороки развития
Дефицит йода	Нарушение нервно-психического развития (при тяжелых формах — врожденный кретинизм)

Рис. 5. Адаптационные резервы организма в отношении обеспеченности витаминами и минералами**Таблица 3.** Основные пищевые источники некоторых витаминов

Витамины	Пищевые источники
А, D	Печень, сливочное масло, сливки, сметана, рыбий жир
С, бета-каротин, биофлавоноиды	Фрукты, овощи
Е	Растительное масло, крупы
В ₁	Говядина, телятина, свинина, крупы, хлеб
В ₂	Молоко и молочные продукты, хлеб, крупы
В ₁₂	Мясо, рыба, яйца, печень
Фолиевая кислота	Листовые овощи, сыр, печень, хлеб, крупы

В современных условиях будущие матери не только не получают дополнительного количества витаминов, но часто испытывают их умеренный или глубокий дефицит, что может неблагоприятно сказываться на развитии плода (табл. 2). В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют три ее формы: *авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальную обеспеченность витаминами* (рис. 5).

Причин витаминдефицитных состояний и гиповитаминозов много, но традиционно выделяются четыре основные этиологические категории (рис. 6).

Бесспорен тот факт, что основным источником витаминов и минералов для человека является пища (табл. 3, 4). Содержание витаминов и минералов в пищевом рационе может сильно колебаться и зависит от разных причин: от сорта и видов продуктов, от способов и сроков их хра-

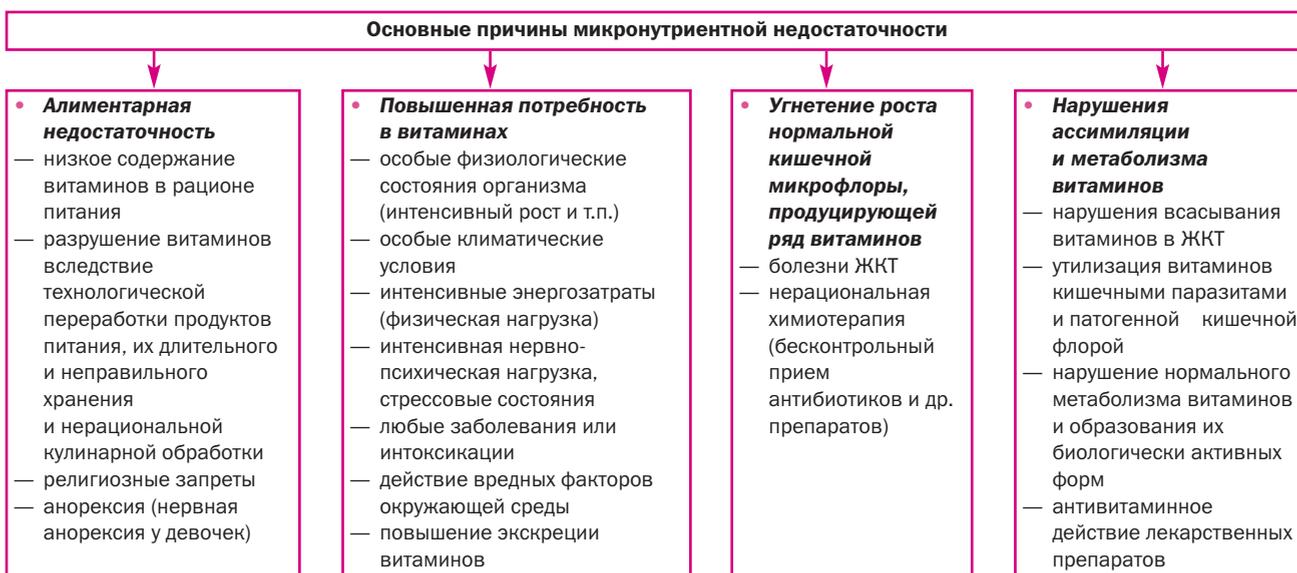
Рис. 6. Основные причины микронутриентной недостаточности

Таблица 4. Основные пищевые источники минеральных солей и микроэлементов

Минеральные соли, микроэлементы	Источники
Кальций	Молоко, кисломолочные напитки, творог, сыр
Селен	Зерновые, рыба, мясо
Йод	Морские водоросли, рыба, морепродукты
Цинк	Крупы, рыба, мясо, яйцо, птица

Таблица 5. Основные причины дефицита микронутриентов (В.А. Тутельян, 2002 г.)

- Снижение энерготрат и соответствующее уменьшение объема потребляемой пищи
- Использование современных агротехнических приемов (интенсивные технологии), снижающих содержание микронутриентов в продуктах в 10–20 раз
- Технологическая обработка, консервирование и хранение продуктов
- Увеличивающееся потребление рафинированных, высококалорийных продуктов
- Необоснованные ограничения питания, вредные привычки

нения, характера технологической обработки пищи, от выбора блюд и привычек в питании (табл. 5).

Применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что количество витаминов А, В₁, В₂ и С сократилось во многих овощных культурах на 30% (рис. 7). На первый взгляд более привлекательной и доступной выглядит возможность обеспечения необходимыми витаминами за счет продуктов питания. Тем не менее, хотя большинство витаминов содержится в пище, следует помнить о том, что ни один продукт не содержит их в объеме, достаточном для удовлетворения физиологических потребностей. Кроме того, содержание витаминов в натуральных продуктах растительного происхождения зимой и весной существенно снижается. Важно также обеспечение щадящей кулинарной обработки продуктов (следует избегать длительного вымачивания, термического воздействия и т.д.) (табл. 6).

Выделяют две технологии витаминной и минеральной коррекции: лечебную и профилактическую (рис. 8).

Лечебная стратегия витаминной коррекции предполагает использование более высоких лечебных доз витаминов, проведение более интенсивных и в ряде случаев более длительных курсов коррекции, строго при доказанном дефиците и под постоянным врачебным контролем. Здесь уместно использование специальных препаратов с высокими дозами витаминов.

В Научном центре здоровья детей РАМН было проведено открытое рандомизированное контролируемое сравни-

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ



Диковит®
Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

1 год + →



4 года + →



5 лет + →



7 лет + →



Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Рег. уд. МЗ РФ

Пиковит пастилки – рег.уд.№ П № 013559/01 от 05.09.07

Пиковит сироп – рег.уд.№ П № 013559/02 от 31.08.07

Пиковит Д – рег. уд. № П №013771/01 от 07.12.2007

Пиковит форте – рег. уд. № П №013746/01 от 26.11.2007

Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 13. Факс: (495) 225 33 14. E-mail: info@krka.ru

Рис. 7. Снижение содержания (%) витаминов во фруктах (за 30 лет)

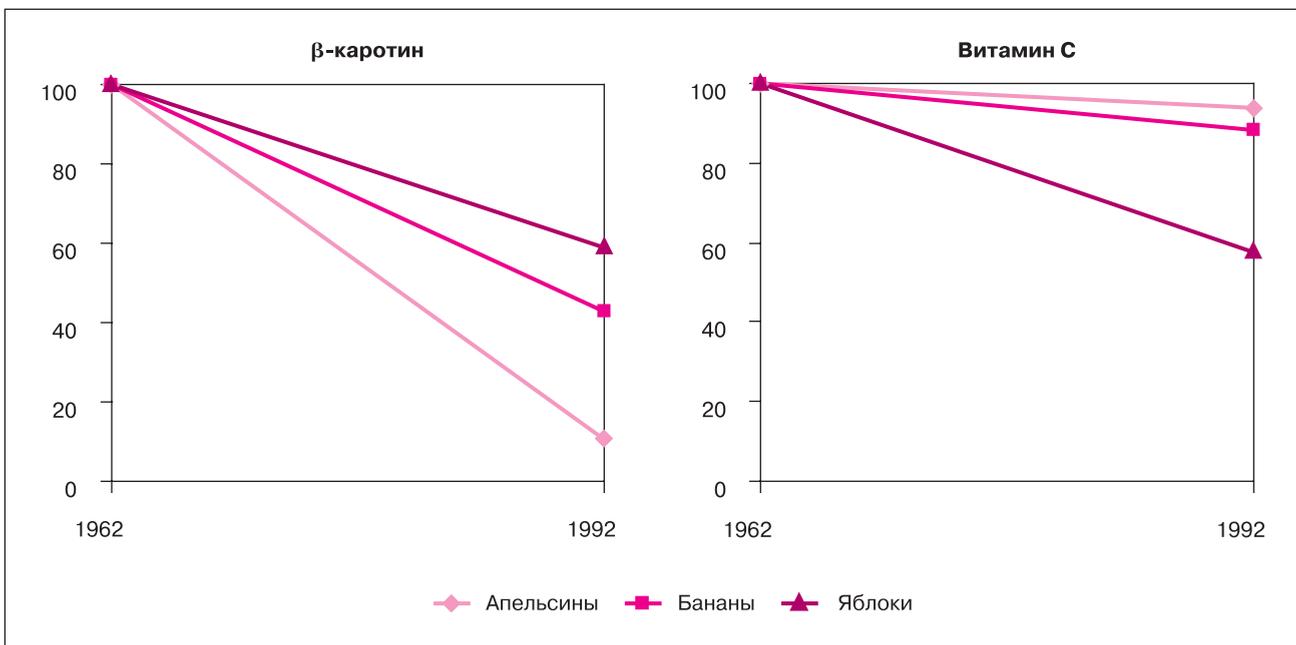


Таблица 6. Потеря витаминов при технологической обработке

Картофель, 100 г	Картофель отварной, 100 г	Пюре картофельное, 100 г
С — 20 мг	С — 14,5 мг	С — 3,7 мг
В ₁ — 0,12 мг	В ₁ — 0,10 мг	В ₁ — 0,10 мг
В ₂ — 0,07 мг	В ₂ — 0,06 мг	В ₂ — 0,06 мг
РР — 1,3 мг	РР — 1,1 мг	РР — 1,0 мг
β-каротин — 0,02 мг	β-каротин — 0,02 мг	β-каротин — 0,02 мг

Рис. 8. Профилактические технологии витаминной и минеральной коррекции

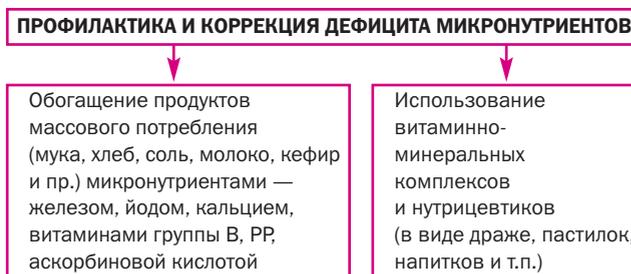
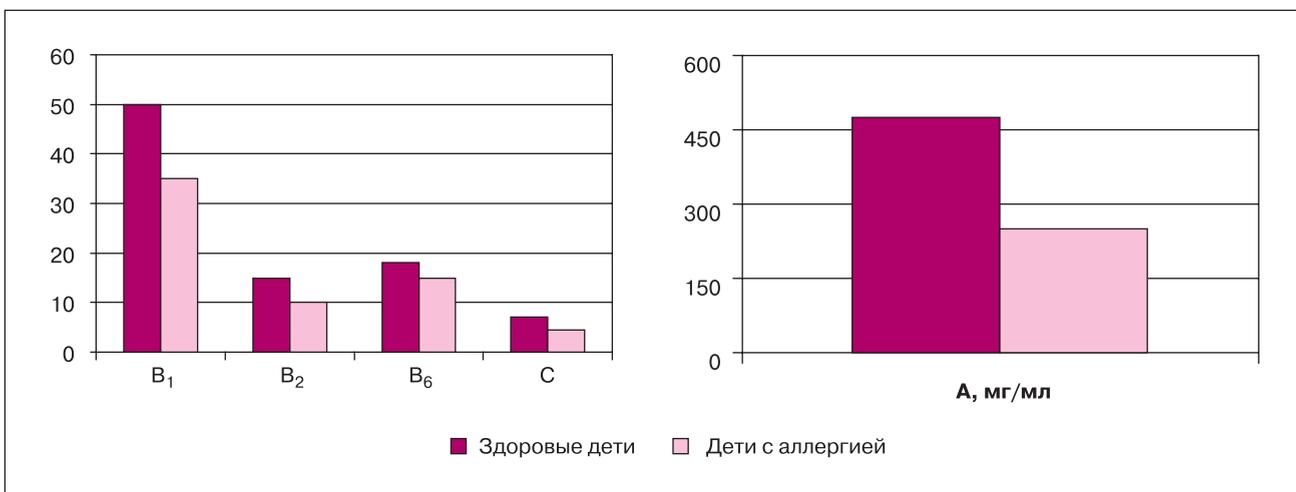


Рис. 9. Содержание витаминов в сыворотке крови здоровых детей и детей с аллергическими заболеваниями

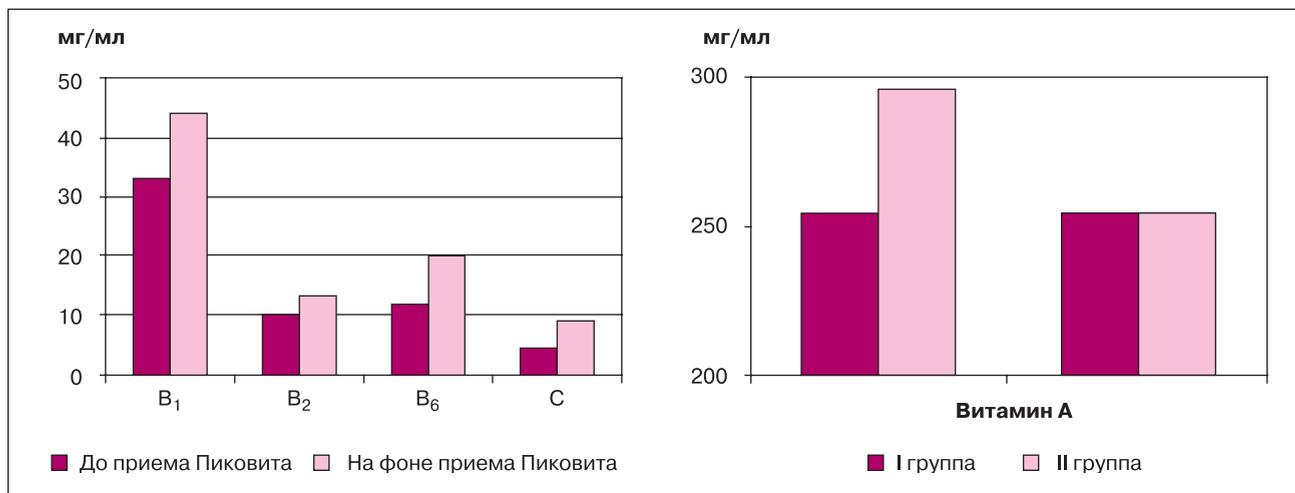


Примечание:

Обследовано:

I группа — 60 детей в возрасте 5–12 лет с диагнозами «бронхиальная астма, atopическая форма, легкое или средне-тяжелое течение, ремиссия» и/или «поллиноз, ремиссия»;

II группа — 30 практически здоровых детей того же возраста.

Рис. 10. Содержание витаминов на фоне приема витаминно-минерального комплекса Пиковит (пастилки)

Примечание:

Обследовано:

30 детей в возрасте 5–12 лет с диагнозами «бронхиальная астма, atopическая форма, легкое или средне-тяжелое течение, ремиссия» и/или «поллиноз, ремиссия».

Исследования проводились на 1-й и 30-й день (от начала приема препарата).

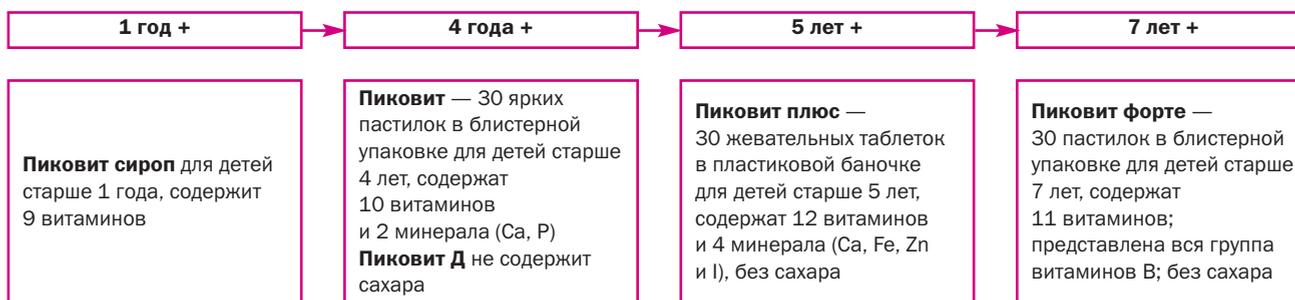
тельное наблюдение в параллельных группах эффективности и безопасности витаминно-минерального комплекса Пиковит (пастилки). В исследование было включено 60 детей в возрасте от 5 до 12 лет с диагнозами «бронхиальная астма, atopическая форма, легкое или среднетяжелое течение, ремиссия» и/или «поллиноз, ремиссия».

При анализе полученных результатов было отмечено, что изначально у всех пациентов с аллергией отмечался дефицит определяемых витаминов по сравнению со здоровыми детьми (рис. 9).

По окончании приема препарата было проведено повторное определение содержания витаминов в сыворот-

ке крови пациентов, выявившее их достоверное повышение (рис. 10).

Таким образом, Пиковит (пастилки), сбалансированный поливитаминный комплекс с адекватными дозировками отдельных компонентов, представляет собой современный высококачественный низкоаллергенный препарат с приятным вкусом, который можно применять у детей разного возраста профилактическими курсами длительностью от 2 до 4 нед, в том числе несколько раз в год. Стоит отметить, что Пиковит (пастилки) единственный в России поливитаминный комплекс, одобренный Союзом педиатров России (рис. 11).

Рис. 11. Возрастная линейка витаминно-минерального комплекса Пиковит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита — важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания. — 1999. — № 1. — С. 3–9.
- Present knowledge in Nutrition. Ed. by Ekhard E.Ziegler and L.J. Filer. — Washington, 1996. — P. 109.
- Справочник по диетологии / Под ред. М.А. Самсонова, А.А. Покровского. — М., 1992. — С. 30.
- Намазова Л.С., Громова О.А. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий. — М., 2003. — С. 62.
- Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. — М., 2000. — С. 48, 74.

Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Аллергия и антигистаминные препараты

В СТАТЬЕ РАССМОТРЕНА АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА АЛЛЕРГОЛОГИИ — ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ. АВТОРОМ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПРЕИМУЩЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ НЕ ОКАЗЫВАЮТ СЕДАТИВНОГО И ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ И ОБЛАДАЮТ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬЮ ДЕЙСТВИЯ НА H_1 -РЕЦЕПТОРЫ. ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ДАННОЙ ГРУППЫ ЦЕТИРИЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРУГЛОГОДИЧНОГО РИНИТА И ДРУГИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ, БЛОКАТОРЫ H_1 -РЕЦЕПТОРОВ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Торшхоева Раиса Магометовна,
доктор медицинских наук,
заведующая отделением
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92
Статья поступила 12.11.2007 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

82

С 60-х годов XX столетия наметился рост распространенности аллергических болезней, который продолжается и в последние годы [1, 2]. Распространенность аллергических болезней в разных регионах России, по данным выборочных эпидемиологических и углубленных научных исследований, составляет 15–30%, а в некоторых экологически неблагоприятных районах она достигает 40–50% [3, 4]. Наиболее распространены бронхиальная астма, атопический дерматит, поллинозы, аллергический ринит [1].

Прогнозируемый дальнейший рост частоты аллергических болезней диктует поиск новых путей решения проблемы, в частности применения новых современных лекарственных средств. Аллергические болезни, в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и, следовательно, общие принципы терапии, в которой, как известно, значительное место занимают антигистаминные препараты.

Основным механизмом противоаллергического эффекта антигистаминных препаратов является способность конкурентно блокировать H_1 -рецепторы гистамина, не оказывая выраженного влияния на H_2 - и H_3 -рецепторы [5]. Многочисленные исследования показали, что гистамин, воздействуя на рецепторы респираторной системы (бронхоспазм, отек слизистой оболочки полости носа, гиперсекреция), глаз (зуд, гиперемия, отек, слезотечение), пищеварительного тракта и других внутренних органов (спазм гладкой мускулатуры, кишечная колика, стимуляция желудочной секреции), сердечно-сосудистой системы (повышение проницаемости сосудистой стенки и расширение капилляров, гипотензия, нарушения сердечного ритма), кожи (зуд, гиперемия, буллезная реакция), вызывает характерные симптомы аллергии, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H_1 -рецепторы, способны их предотвращать и купировать [6, 7].

Антигистаминные препараты блокируют действие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у гистамина. Поэтому данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин, связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Соответственно, H_1 -блокаторы наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа, а в случае развившейся реакции предупреждают выброс новых порций гистамина [7, 8].

R.M. Torshkhoyeva

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

Allergy and antihistaminic medications

THE ARTICLE REVIEWS THE URGENT ISSUE OF THE ALLERGOLOGY, WHICH IS THE APPLICATION OF THE ANTIHISTAMINIC MEDICATIONS. THE AUTHOR HAS DEMONSTRATED THE ADVANTAGES OF THE 2ND GENERATION MEDICATIONS, WHICH HAVE A SELECTIVE IMPACT ON THE H_1 RECEPTORS AND DO NOT CAUSE ANY SEDATIVE OR ANTICHOLINERGIC EFFECTS. SHE ALSO SHOWED HIGH EFFICIENCY OF CETIRIZINE, A REPRESENTATIVE OF THE GIVEN GROUP, FOR THE TREATMENT OF THE ALL YEAR ROUND RHINITIS AND OTHER ALLERGIES.

KEY WORDS: ALLERGIES, PATHOGENESIS, TREATMENT, H_1 RECEPTOR BLOCKERS, CHILDREN.

Несмотря на успехи аллергологии, выявить потенциальный аллерген удается далеко не у всех пациентов, поэтому прием антигистаминных препаратов нередко остается единственным способом, позволяющим облегчить жизнь больным с тяжелыми проявлениями аллергии. Группа этих препаратов многочисленна и постоянно пополняется.

За последние годы достигнуты значительные успехи в радикальном совершенствовании антагонистов H_1 -рецепторов, в улучшении и расширении их терапевтического действия, повышении безопасности [9]. Значительным событием явилась разработка в 1977 г. нового поколения H_1 -гистаминоблокаторов, лишенных выраженных побочных эффектов. Эта группа препаратов получила название «антагонисты H_1 -гистаминоблокаторов второго (или последнего) поколения». В отличие от препаратов 1-го поколения у них отсутствуют седативный и холинолитический эффекты, но они обладают избирательностью действия на H_1 -рецепторы. Наиболее общими для них являются следующие свойства:

- высокая специфичность и высокое сродство к H_1 -рецепторам;
- отсутствие влияния на холиновые и серотониновые рецепторы;
- противовоспалительное действие;
- быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия (до 24 ч);
- невозможность прохождения через гематоэнцефалический барьер;
- отсутствие адсорбции с приемом пищи;
- минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении.

Среди лекарственных средств данного класса особого внимания заслуживает цетиризин, который является активным метаболитом гидроксизина. В многочисленных исследованиях показана его высокая эффективность и безопасность: он надежно устраняет практически все проявления аллергии.

Так, во Франции и Бельгии проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 6 нед с целью оценки эффективности терапии цетиризином и улучшения качества жизни у 274 пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом [10]. Во время проведения исследования не допускалось специально избегать контакта с аллергеном.

В ходе работы было выявлено, что цетиризин уменьшает симптомы аллергического ринита и улучшает качество жизни больного по сравнению с плацебо. Нужно отметить, что улучшение наступало уже после первой недели приема препарата и продолжало усиливаться. Данное обстоятельство предполагает необходимость длительной терапии для полного исчезновения симптомов круглогодичного аллергического ринита.

Таким образом, лечение круглогодичного аллергического ринита цетиризином не только уменьшает симптомы заболевания, но и улучшает качество жизни.

Высокую эффективность длительного применения (36 мес) цетиризина у детей с аллергическими болезнями и его способность предупреждать развитие бронхиальной астмы продемонстрировала другая работа — рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по программе ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) [11].

Преимуществом цетиризина является выраженное противовоспалительное действие и отсутствие седативного

цетиризин

ЗОДАК

МИР БЕЗ АЛЛЕРГИИ



Атопический дерматит

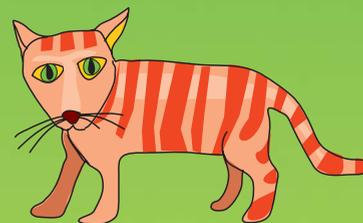
*Круглогодичный
аллергический ринит*

Поллиноз

Аллергический конъюнктивит

Крапивница

Отек Квинке



ZENTIVA

МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

119017, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 40/4, 604, тел. (495) 721-16-66/67/68
факс (495) 721-16-69, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

Противопоказания указаны в инструкции

Рег.номера: № ЛС-000433(капли), № ЛС-000432(сироп), П №013867/01(таблетки)

На правах рекламы.

эффекта, что позволяет в процессе лечения не менять привычный образ жизни. Цетиризин не оказывает неблагоприятного влияния на познавательные функции и психомоторное развитие детей. Он также лишен кардиотоксического воздействия. Фармакокинетические свойства (быстрое начало и большая продолжительность действия) и три формы выпуска (капли, сироп и таблетки) максимально облегчают прием препарата и, соответственно, повышают комплаентность. Из всех препаратов цетиризина только Зодак (Зентива, Чехия) выпускается во всех трех формах.

В 2006 г. в Санкт-Петербурге было проведено открытое несравнительное 4-недельное исследование эффектив-

ности Зодака в виде сиропа у детей с атопическим дерматитом в возрасте от 2 до 6 лет, учитывая бытующее среди педиатров мнение о том, что при применении препарата в форме сиропа чаще возникают аллергические реакции. В течение всего периода исследования и за 2 нед до него был запрещен прием любых антигистаминных препаратов, включая кетотифен и глюкокортикостероиды в любых формах. В период исследования наружная терапия не изменялась.

Включение цетиризина в форму сиропа в комплексную терапию атопического дерматита у детей первых лет жизни обеспечило достижение быстрого клинического эффекта и хорошо переносилось пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. — 1998. — С. 352.
2. Хаитов Р.М., Богова А.В., Ильина Н.И. Эпидемиология аллергических заболеваний России // Иммунология. — 1998. — № 3. — С. 4–9.
3. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem. UCB Institute of Allergy, Chemin du Foriest.
4. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология: Научно-практический журнал. — 2002. — № 1. — С. 56–62.
5. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний // РМЖ. — Т. 9, № 21. — 2001.
6. Левин Я.И., Ковров Г.В. Антигистаминные препараты и седация // Аллергология. — 2002. — № 3. — С. 22–25.
7. Павлова К.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Фармакоэкономический анализ применения антигистаминных препаратов первого и

последнего поколения для лечения сезонного аллергического риноконъюнктивита // Аллергология. — 2004. — № 1. — С. 8–14.

8. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDD's). WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway, January, 2004.

9. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis // Allergy. — 2001. — V. 56 (Suppl. 65). — P. 14–20.

10. Bousquet J., Knani J., Dhivert H. et al. Quality of life in asthma, I: internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — № 149. — P. 371–375.

11. Warner J.O., ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months' posttreatment follow-up // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — V. 108, № 6. — P. 929–937.

Официальное издание Союза педиатров России. Издаётся с 2002 г.

Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объём 128 стр. **Тираж 5 000 экземпляров**

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел. (499) 132-72-04, e-mail: vsp@nczd.ru

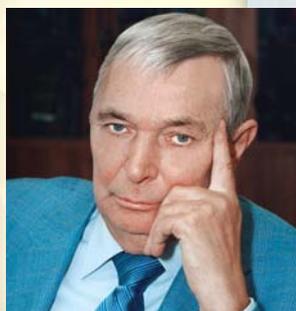
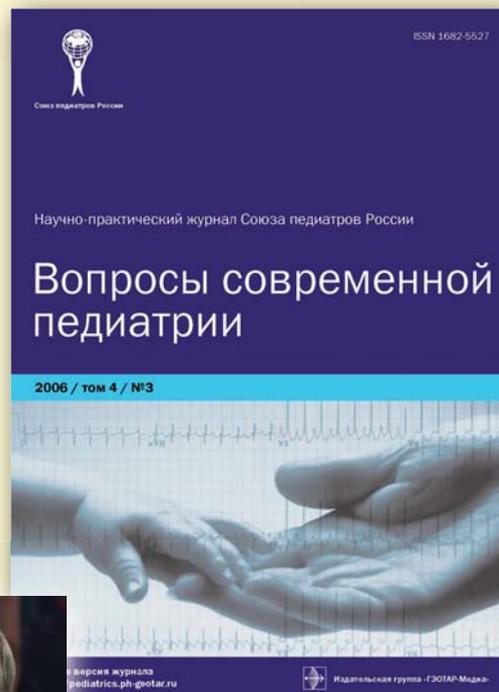
- Оригинальные статьи
- Обзоры литературы
- Лекции
- Обмен опытом
- В помощь врачу
- Клиническое наблюдение
- Социальная педиатрия и организация здравоохранения
- Из истории медицины

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 (499) 132-30-43



Главный редактор журнала –

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

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современный взгляд на роль β_2 -агонистов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ РОЛЬ β_2 -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ РУКОВОДСТВ. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ β_2 -АГОНИСТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, К КОТОРЫМ ОТНОСЯТСЯ ФОРМОТЕРОЛ И САЛЬМЕТЕРОЛ, ПРИМЕНЯЮТСЯ В КОМБИНАЦИИ С ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОХО КОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ИГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: β_2 -АГОНИСТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, ФОРМОТЕРОЛ, САЛЬМЕТЕРОЛ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая лабораторией разработки
стандартов диагностики, лечения,
диспансерного наблюдения
в амбулаторно-поликлинических условиях;
врач аллерголог-иммунолог отделения
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями НИИ ПП и ВЛ
ГУ Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 09.01.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, и частота ее продолжает расти. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают бронхиальной астмой. В детской популяции этот показатель повышается до 5–10%.

Целью лечения бронхиальной астмы является достижение и поддержание клинического контроля над болезнью. Современная адекватная терапия подразумевает воздействие на оба компонента патогенеза бронхиальной астмы — воспаление и спазм бронхов. Выбор противовоспалительных и бронхорасширяющих препаратов, а также их дозы определяется тяжестью и периодом заболевания.

Многочисленные современные руководства по лечению и диагностике бронхиальной астмы свидетельствуют о том, что в настоящее время препаратами первой линии, наиболее эффективными в базисной терапии для поддержания длительного контроля над бронхиальной астмой, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) также являются очень важным классом препаратов, которые применяются для лечения бронхиальной астмы у пациентов с плохо контролируемым течением заболевания на фоне монотерапии ИГКС. Руководства Национального института легких, сердца и крови (NHLBI) и Глобальная стратегия профилактики и лечения астмы (GINA) рекомендуют применять ДДБА в комбинации с ИГКС в качестве базисной противоастматической терапии. Кроме того, в рекомендациях GINA предлагается использовать формотерол (Форадил, Новартис Фарма, Швейцария) в комбинации с ИГКС как для базисной, так и для симптоматической терапии (вместо дополнительных ингаляций β_2 -аго-

85

Yu.G. Levina, L.S. Namazova

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

Modern view on the long-acting β_2 -agonists in therapy for the bronchial asthma among children

THE ARTICLE DEALS WITH THE LONG-ACTING β_2 -AGONISTS IN THERAPY OF CHILDREN, SUFFERING FROM THE BRONCHIAL ASTHMA, WITH REGARDS TO THE RECOMMENDATIONS OF THE MODERN MANUALS. INHALANT LONG-ACTING β_2 -AGONISTS, WHICH FORMOTEROL AND SALMETEROL BELONG TO, ARE APPLIED IN COMBINATION WITH THE INHALATORY GLUCOCORTICOSTEROIDS AMONG THE PATIENTS WITH POOR CONTROL ASTHMA AT INHALATORY GLUCOCORTICOSTEROIDS BASED MONOTHERAPY.

KEY WORDS: LONG-ACTING β_2 -AGONISTS, FORMOTEROL, SALMETEROL, BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN.

нистов короткого действия) [1]. Комбинированная терапия с добавлением ДДБА сальметерола и формотерола позволяет использовать минимальные дозы ИГКС для контроля симптомов болезни [2, 3]. В современных руководствах подчеркивается, что β_2 -агонисты длительного действия не должны заменять базисную противовоспалительную терапию, а могут использоваться в качестве дополнительной терапии к низким и средним дозам ИГКС для пациентов со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой [1, 4, 5]. ДДБА не рекомендуются в виде монотерапии для лечения астмы, так как отсутствуют данные о том, что эти препараты угнетают воспаление при бронхиальной астме. О том же свидетельствуют исследования, подтверждающие, что монотерапия β_2 -агонистами длительного действия у детей приводит к большему количеству обострений бронхиальной астмы, чем терапия низкими дозами (200 мкг в сут) беклометазона [6]. Рандомизированное исследование, проведенное у детей, свидетельствует о том, что эти препараты могут улучшать контроль над симптомами заболевания у пациентов, получающих средние дозы ИГКС [7]. В США монотерапия ДДБА рекомендуется пациентам с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [8–11].

Множество исследований, проведенных у взрослых и подростков с неконтролируемым течением астмы, показывают преимущества добавления β_2 -агонистов длительного действия к основной терапии в сравнении с добавлением антилейкотриеновых препаратов или повышением дозы ИГКС, включающих значительное улучшение функции легких, уменьшение количества обострений, облегчение симптомов заболевания, снижение потребности в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, повышение качества жизни [1, 12–16]. Австралийский национальный совет по астме рекомендует добавлять эти препараты к терапии в том случае, если симптомы заболевания сохраняются на фоне терапии ИГКС в дозе до 800 мкг в сут по беклометазону пропионату и будесониду или 250 мкг в сут по флутиказону [17]. Британское торакальное общество предлагает добавлять β_2 -агонисты длительного действия, если ребенок достигает дозы беклометазона или будесонида 400 мкг в сут [18].

В пересмотренных рекомендациях NHLBI и GINA существует несколько очень важных различий относительно роли ДДБА в терапии бронхиальной астмы. Так, в руководстве NHLBI утверждается, что если у пациентов 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой не удается достичь контроля над заболеванием на фоне терапии низкими дозами ИГКС, необходимо повысить дозу ИГКС или добавить к терапии ДДБА. Если на этом фоне также не удается достичь контроля над заболеванием, предпочтительно использовать ИГКС в средней дозе в комбинации с ДДБА. Теофиллины и антилейкотриеновые препараты рассматриваются как альтернативная, но не предпочтительная терапия в дополнение к ИГКС. В случае недостаточного контроля над астмой терапия этими альтернативными препаратами должна быть прекращена и начата предпочтительная терапия. В руководстве GINA у подростков и взрослых при отсутствии контроля над заболеванием на фоне монотерапии низкими дозами ИГКС рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной терапии ИГКС/ДДБА, а не повышению дозы ИГКС. Как альтернатива рассматри-

вается комбинация ИГКС в низкой дозе с антилейкотриеновыми препаратами или низкими дозами теофиллинов длительного действия. У детей 5–11 лет с астмой, не контролируемой низкими дозами ИГКС, руководство NHLBI рекомендует или повысить дозу ИГКС до средней, или добавить ДДБА, антилейкотриеновые препараты или теофиллины к низким дозам ИГКС. Руководство не указывает, каким из дополнительных препаратов необходимо отдавать предпочтение ввиду отсутствия достаточного количества доказательных данных в этой возрастной группе. Добавление ДДБА к терапии средними дозами ИГКС предпочтительно у тех пациентов этой возрастной группы, у которых астма не контролируется на фоне терапии средними дозами ИГКС или низкими дозами ИГКС с дополнительной терапией. В этом случае до перехода на следующую ступень терапии с применением таких дополнительных препаратов, как антилейкотриеновые средства и теофиллины должна быть прекращена и начата терапия ДДБА. Руководство GINA у детей с 6 до 11 лет рекомендует увеличить дозу ИГКС до средней перед добавлением ДДБА к низким дозам ИГКС. Для детей младше 5 лет в руководстве GINA нет подробных рекомендаций по лечению в связи с недостаточными данными в этой возрастной группе. Однако, указывается, что добавление ДДБА к низким дозам ИГКС может быть не настолько эффективным в отношении уменьшения обострений бронхиальной астмы, как увеличение дозы ИГКС. В связи с этим одинаково возможно добавление к терапии ИГКС монтелукаста или ДДБА. Руководство GINA указывает, что применение формотерола для купирования и предотвращения симптомов астмы возможно в связи с его быстрым началом действия, в то же время руководство NHLBI свидетельствует о том, что для купирования симптомов астмы и лечения обострений в настоящее время использование ДДБА не рекомендуется. В США формотерол не рекомендуется для применения в качестве неотложной терапии у пациентов, страдающих астмой. В других странах формотерол разрешен к применению в качестве средства неотложной терапии, однако только у пациентов, получающих постоянную базисную терапию ИГКС [1, 5, 19].

В основе механизма действия β_2 -агонистов длительного действия лежит расширение бронхов через увеличение внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ), что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и подавлению высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток [20]. β_2 -агонисты длительного действия купируют бронхоспазм на протяжении 12 ч, тогда как β_2 -агонисты короткого действия, такие как сальбутамол, устраняют бронхоконстрикцию в течение 4–6 ч после ингаляции [21, 22]. Режим дозирования β_2 -агонистов длительного действия обычно составляет 2 раза в сут.

Для лечения астмы у детей в настоящее время применяются два β_2 -агониста длительного действия — формотерол (разрешен к применению у детей 5 лет и старше) и сальметерол (у детей старше 4 лет) [23, 24]. Эти препараты обладают выраженным бронходилатирующим эффектом, снижают гиперреактивность бронхов и уменьшают потребность в применении бронхолитиков [25–27].

Основное отличие между этими двумя препаратами заключается в том, что формотерол является полным, а сальметерол — частичным агонистом β_2 -адренорецепторов. Множество исследований, проведенных *in vitro*, показывают такие различия в действии этих препаратов, как мембранная аффинность, продолжительность действия, β -адренергическая селективность, торможе-

Форадил – флагман бронхолитической терапии



формотерол
Форадил

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерола фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции, хроническим бронхитом и эмфиземой легких. **Дозы и способ применения. Для взрослых** доза препарата для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем 2 дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным с тяжелыми бронхоспазмами в анамнезе для профилактики может потребоваться разовая доза 24 мкг. **Детям в возрасте 5 лет и старше** для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг (содержимое 1 капсулы) 2 раза в день. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. Детский возраст до 5 лет. Период кормления грудью. **Предосторожности.** При применении препарата не следует превышать максимальную рекомендованную дозу. Форадил не следует использовать вместе с другими агонистами b₂-адренорецепторов продолжительного действия. У пациентов с бронхиальной астмой Форадил используется в комбинации с противовоспалительной терапией, которую следует продолжать без изменений. На фоне обострения бронхиальной астмы не следует начинать лечение Форадилом или изменять дозировку препарата. Форадил нельзя использовать при острых приступах бронхиальной астмы. Необходимо соблюдать осторожность у больных с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, с тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. Риск развития тяжелой гипокалиемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы бронхиальной астмы сохраняются, необходим пересмотр врачом базовой терапии. Избегать применения препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомобиля или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. На фоне применения другого агониста b₂-адренорецепторов продолжительного действия (сальметерола) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой. **Взаимодействия.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), трициклические антидепрессанты, хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: ажитация, чувство тревоги, повышенная возбудимость, бессонница, головокружение, искажение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, судороги в мышцах, миалгии. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), тошнота. В ряде клинических исследований при применении Форадила отмечалось выраженное ухудшение течения астмы. При применении других лекарственных форм формотерола: сыпь и кашель. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в ООО "Новartis Фарма": 115035, Москва ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru

 NOVARTIS

ние активации тучных клеток, активация эозинофилов [28]. Формотерол, возможно, имеет больше противовоспалительных свойств, чем сальметерол [29]. Клиническое значение этих различий остается неясным. Ключевым фактором, определяющим время начала и продолжительность бронхолитического эффекта, является липофильность препаратов, а плазмаллема (пространство между двумя слоями липидов клеточной мембраны) играет роль своеобразного депо β_2 -агониста с умеренной или высокой липофильностью. β_2 -агонист длительного действия обладает длинными липофильными боковыми цепями, закрепляется в смежном к β_2 -адренорецептору месте, что пролонгирует эффективность препарата. При этом объективно достигается максимальный бронходилатирующий эффект и минимизация побочного действия [30]. Формотерол имеет среднюю липофильность. Молекулы формотерола могут непосредственно проникать в сердцевину β_2 -рецептора, напрямую взаимодействовать с активными сайтами и таким образом обеспечивать быстрое начало эффекта.

Формотерол и сальметерол демонстрируют одинаковую эффективность в отношении улучшения функции легких и облегчения симптомов астмы [31]. Основным клиническим отличием этих препаратов является начало бронходилатирующего эффекта. Так, начало действия формотерола практически соответствует β_2 -агонисту короткого действия сальбутамолу (приблизительно 3–15 мин, в зависимости от дозы, для формотерола и 5–6 мин для сальбутамола), и оба бронхолитика имеют более быстрое начало действия, чем сальметерол (> 30 мин) [32–35]. Такое быстрое начало и большая продолжительность действия формотерола являются большим преимуществом, эти характеристики свойственны большинству других ДДБА, находящихся в настоящее время в разработке.

ДДБА помогают контролировать ночные симптомы астмы, а также бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. Так, при наличии только ночных симптомов возможен прием одной дозы препарата в ночное время. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, посвященном сравнению продолжительности действия сальбутамола и формотерола через порошковые ингаляторы для предотвращения бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой, участвовали 16 пациентов в возрасте от 10 до 14 лет. Ингаляция 12 мкг формотерола обеспечивала значительно лучшую защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, через 3 и 12 ч, чем сальбутамол 400 мкг или плацебо [36].

До настоящего времени продолжаются дискуссии относительно возникновения системных эффектов при длительной терапии ИГКС. Однако большинство исследований показали, что риск развития системных побочных эффектов при применении ИГКС в низких и средних дозировках и правильной технике ингаляции незначительный [37]. Таким образом, потенциальным преимуществом добавления ДДБА к терапии у пациентов с плохо контролируемой астмой на фоне монотерапии ИГКС яв-

ляется возможность применения ИГКС в дозировках, не вызывающих системные эффекты, снижение риска возникновения системных побочных эффектов при длительном их применении [38].

Крупное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-й фазы, проведенное Wolfe и соавт., не выявило увеличения количества побочных эффектов, связанных с астмой, а также тяжелых обострений астмы при различных режимах дозирования Форадила Аэролайзера. Фактически при применении всех доз формотерола (24 мкг 2 раза в сутки, 12 мкг 2 раза в сутки, а также 12 мкг 2 раза в сутки + возможность дополнительного применения 1–2 доз Форадила) количество обострений было незначительно больше, чем при применении плацебо. В другом исследовании не было выявлено увеличения риска смерти, связанного с применением ДДБА [39]. В исследовании FACET 852 пациента получали ИГКС (будесонид) в низких или более высоких дозах с плацебо или ИГКС (будесонид) в комбинации с формотеролом. Количество тяжелых обострений астмы было значительно ниже (63%) у пациентов, получавших формотерол с высокими дозами ИГКС, по сравнению с получавшими монотерапию будесонидом в низких дозах, количество обострений у пациентов, получавших монотерапию высокими дозами будесонида, составило 49%. По окончании исследования у 81% пациентов, получавших формотерол с высокими дозами ИГКС, в сравнении с 72% пациентов, получавшими монотерапию высокими дозами будесонида, и 61% пациентов, получавших монотерапию будесонидом в низких дозировках, отсутствовали обострения бронхиальной астмы. Ни один из пациентов, получавших комбинированную терапию будесонидом в высокой дозе с добавлением формотерола, не был исключен из исследования в связи с тяжелым обострением бронхиальной астмы, в отличие от пациентов, получавших монотерапию будесонидом в высоких или низких дозировках. Кроме того, добавление формотерола значительно уменьшало частоту легких обострений и приводило к значительному увеличению среднего количества дней без симптомов заболевания [40].

Независимый мета-анализ 18 рандомизированных исследований (12 229 человек), проведенный Jaeschke и соавт., показал, что добавление формотерола к терапии ИГКС значительно уменьшает риск госпитализаций в связи с астмой (на 41%) и все связанные с астмой серьезные нежелательные явления (на 44%) [41].

Таким образом, добавление ДДБА к терапии ИГКС значительно улучшает легочную функцию легких, купирует симптомы астмы, снижает потребность в средствах неотложной терапии, риск обострений в сравнении с добавлением антилейкотриеновых препаратов или монотерапией ИГКС. Основными преимуществами этих препаратов являются возможность их применения 2 раза в день, а также минимальный риск развития побочных эффектов. **ДДБА должны использоваться только на фоне базисной противовоспалительной терапии ИГКС.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prenner B.M. Role of long-acting beta2-adrenergic agonists in asthma management based on updated asthma guidelines // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2008. — V. 14, № 1. — P. 57–63.
2. Rabinovitch N., Gelfand E.W. New approaches to the treatment of childhood corticosteroids on growth // Curr. Opin. Pediatr. — 1998. — V. 10, № 3. — P. 243–249.

3. Akpinarli A., Tuncer A., Saraclar Y. et al. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — V. 81, № 1. — P. 5–8.
4. The Royal College of Physicians of London, et al The British Thoracic Society, The National Asthma Campaign. The British guidelines on asthma management 1995 review and position statement // *Thorax.* — 1997. — V. 52 (Suppl. 1). — P. 1–20.
5. National Institutes of Health. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): NIH, 2002. NHLBI/WHO workshop report, 02–3659.
6. Verberne A.A., Frost C., Roorda R.J. et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 156. — P. 685–687.
7. Akpinarli A., Tuncer A., Saraclar Y. et al. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomized controlled trial // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — V. 81, № 1. — P. 45–48.
8. Foradil aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder) full prescribing information // Kenilworth, New Jersey: Schering Corporation. — 2006.
9. Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder) full prescribing information // Research Triangle Park, North Carolina: GlaxoSmithKline — 2007.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma, www.nhlbi.nih.gov/guidelines. — 2007 [Accessed 31 August 2007].
11. Sovani M.P., Whale C.I., Tattersfield A.E. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting beta2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease // *Drug Saf.* — 2004. — V. 27. — P. 689–715.
12. Ducharme F.M., Lasserson T.J., Cates C.J. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 4:CD003137.
13. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1405–1411.
14. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group // *Lancet.* — 1999. — V. 344. — P. 219–224.
15. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — V. 153. — P. 1481–1488.
16. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — P. 1392–1397.
17. National Asthma Campaign (Australia). Asthma management handbook [online]. Available from URL: <http://www.nationalasthma.org.au> [Accessed 2002 Sep 4].
18. The British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma // *Thorax.* — 2003. — V. 58 (Suppl. 1).
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2007. <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp7911=2&12=1&intId=60> [Accessed 16 August 2007].
20. Johnson M. Pharmacology of long-acting beta agonists // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — V. 75. — P. 177–179.
21. Lotvall J. The long and short of beta2-agonists // *Pulm Pharmacol Ther.* — 2002. — V. 15. — P. 497–501.
22. Ventolin11 (albuterol sulfate HFA inhalation aerosol) full prescribing information. Research Triangle Park, North Carolina: GlaxoSmithKline; 2005.
23. Jeppsson A.B., Kallstrom B.L., Waldeck B. Studies on the interaction between formoterol and salmeterol in guinea-pig trachea in vitro // *Pharmacol. Toxicol.* — 1992. — V. 71. — P. 272–277.
24. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? // *Eur. Respir. J.* — 1994. — V. 7. — P. 569–578.
25. Simons F.E. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1659–1665.
26. Verberne A.A.P.H., Hop W.C.J., Creighton F.B.M. et al. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — V. 97. — P. 938–946.
27. Meijer G.G., Postma D.S., Mulder P.G.H. et al. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 152. — P. 1887–1892.
28. Kips J.C., Pauwels R.A. Long acting inhaled β_2 agonist therapy in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — P. 923–932.
29. Miller-Larson A., Persdotter S., Jerre A. et al. Formoterol is more effective than salmeterol in the inhibition of human eosinophil superoxide production induced by conditioned medium from bronchial epithelial cells [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 159. — A591.
30. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol // *Life Sciences.* — 1993. — V. 52. — P. 2131–2147.
31. Campbell L.M., Anderson T.J., Parashchak M.R. et al. A comparison of the efficacy of long-acting beta2-agonists: eformoterol via Turbuhaler and salmeterol via pressurized metered dose inhaler or Accuhaler, in mild to moderate asthmatics // *Force Research Group. Respir. Med.* — 1999. — V. 93. — P. 236–244.
32. Johnson M. Pharmacology of long-acting beta agonists // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — V. 75. — P. 177–179.
33. Verberne A.A.P.H., Hop W.C.J., Kerrebijn K.F. Effect of a single dose of inhaled salmeterol on baseline airway caliber and methacholine-induced airway obstruction in asthmatic children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — V. 91. — P. 51–58.
34. Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency // *Eur. Respir. J.* — 1997. — V. 10. — P. 2484–2489.
35. Seberova E., Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI // *Respir. Med.* — 2000. — V. 94. — P. 607–611.
36. Daugbjerg P., Nielsen K.G., Scov M., Bisgaard H. Formoterol vs salbutamol for prevention of exercise induced asthma in children // *Acta Paediatr.* — 1996. — V. 85. — P. 684–687.
37. Peters S.P. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2006. — V. 98. — P. 851–861.
38. Walters J.A., Wood-Baker R., Walters E.H. Long-acting beta2-agonists in asthma: an overview of Cochrane systematic reviews // *Respir. Med.* — 2005. — V. 99. — P. 384–395.
39. Anderson H.R., Ayres J.G., Sturdy P.M. et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study // *BMJ.* — 2005. — V. 330. — P. 117.
40. O'Byrne P.M., Naya I., Kallen A. et al. The role of increasing the dose of an inhaled corticosteroid compared to adding a long acting inhaled beta2-agonist in achieving asthma control [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — V. 175. — A188.
41. Jaeschke R., Mejza W., Lesniak W. et al. The safety of formoterol among patients with asthma using inhaled corticosteroids [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — V. 175. — A57.

С.В. Корж

Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко ЗАО «Медицинские услуги»

Особенности диагностики и фармакотерапии оппортунистических инфекций у детей

В СТАТЬЕ ОТРАЖЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ. РАССМОТРЕНЫ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ УКАЗАННЫХ ИНФЕКЦИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ОСВЕЩЕНЫ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ОТДЕЛЬНЫХ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ: МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ. ОТМЕЧЕНЫ ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ДАННОЙ ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

90

Контактная информация:

Корж Сергей Валентинович,
педиатр, инфекционист Детского центра
диагностики и лечения им. Н.А. Семашко
ЗАО «Медицинские услуги»
Адрес: 119146, Москва,
2-я Фрунзенская, д. 9,
тел. (495) 974-23-29
Статья поступила 15.11.2007 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

В настоящее время возросла актуальность заболеваний, вызываемых условно патогенной флорой, что связано с неблагоприятным воздействием экологических факторов, улучшением диагностики, развитием представлений о механизмах иммунитета.

Существенным стимулом к изучению оппортунистических инфекций стало открытие ВИЧ-инфекции; в дальнейшем выяснилось, что представители условно патогенной флоры могут вызывать заболевания и у ВИЧ-негативных лиц. Изучение иммунного статуса и понимание роли тех или иных механизмов дисфункции иммунной системы стало вторым фактором, стимулировавшим исследование оппортунистических инфекций [1].

Появление таких методов диагностики, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА), позволило не только идентифицировать возбудителей, но и определять степень их взаимодействия с организмом человека. Была доказана беспрецедентная роль условно патогенной флоры в развитии тяжелых, порой не совместимых с жизнью состояний у новорожденных.

С оппортунистическими инфекциями сталкиваются врачи любой специальности, в том числе педиатры и терапевты. Ранее к оппортунистическим относили только инфекции, вызываемые внутриклеточными паразитами. В настоящее время в эту группу включают болезни, вызываемые любой условно патогенной флорой (вирусами, микоплазмами, хламидиями, простейшими, бактериями, грибами) на фоне иммунодефицита.

Причины иммунодефицитных состояний у детей многочисленны и включают ВИЧ-инфекцию, длительное применение глюкокортикоидов (при бронхиальной астме, диффузных заболеваниях соединительной ткани, гломерулонеф-

S.V. Korzh

N.A. Semashko Children's Center of Diagnostics
and Treatment of CJSC Medical Services

Peculiarities of the opportunistic infection diagnostics and pharmacotherapy among children

THE ARTICLE DESCRIBES THE MODERN APPROACHES TO THE OPPORTUNISTIC INFECTION DIAGNOSTICS AND PHARMACOTHERAPY AMONG CHILDREN. THE AUTHOR REVIEWS THE GENERAL LAWS FOR THE EMERGENCE, CLINICAL COURSE AND DIAGNOSTICS OF THE ABOVE-MENTIONED INFECTIONS IN CHILDHOOD AND HIGHLIGHTS THE ISSUES OF DIAGNOSTICS AND PHARMACOTHERAPY OF CERTAIN OPPORTUNISTIC INFECTIONS: MYCOPLASMA AND CHLAMYDIA INFECTIONS. THE ARTICLE POINTS OUT TO THE TROUBLES, APPEARING IN THE COURSE OF DIAGNOSTICS AND PHARMACOTHERAPY OF THE GIVEN DISEASES AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: OPPORTUNISTIC INFECTIONS, CLAMIDIOSIS, MYCOPLASMOSIS, TREATMENT, CHILDREN.

рите и др.), цитостатическую терапию, тяжелые соматические и наследственные заболевания (цирроз печени, хроническую почечную недостаточность, муковисцидоз и др.), тяжелые инфекции, вызванные облигатно патогенной флорой, ионизирующее излучение. В более легких случаях, когда дети не подвергаются воздействию выше-названных факторов, снижение иммунной защиты может быть связано с критическими периодами в становлении иммунной системы, неблагоприятным течением перинатального периода, экологическими факторами, нерациональной фармакотерапией (в том числе антибактериальной), неблагоприятным преморбидным фоном (аллергия, гиповитаминозы, дефицит микроэлементов и др.). Наиболее актуальными оппортунистическими инфекциями у детей, не страдающих серьезными заболеваниями и не подвергшихся воздействию внешних иммуносупрессивных факторов, являются цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, токсоплазмоз, хроническая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, хламидиоз, микоплазмоз [2]. Именно эти заболевания вызывают наибольший интерес у педиатров.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

В зависимости от периода онтогенеза индивида течение оппортунистических инфекций имеет определенные особенности, которые наиболее выражены во внутриутробный и перинатальный периоды. В случае возникновения оппортунистической инфекции во внутриутробном периоде заболевание относят к группе внутриутробных инфекций.

Внутриутробные инфекции — заболевания, при которых заражение происходит в пренатальном периоде или во время родов, источником инфекции является беременная. Внутриутробное заражение происходит значительно чаще, чем развиваются клинические признаки заболевания. Для обозначения факта внутриутробного заражения используют термин «внутриутробное инфицирование». Термин «внутриутробная инфекция» обычно используют для обозначения клинических проявлений инфекционной болезни плода и новорожденного, выявляемой пренатально или вскоре после рождения. Частота внутриутробного инфицирования составляет не менее 10%. Риск инфицирования зависит от возбудителя, исходного состояния здоровья беременной и плода, эпидемиологической ситуации в регионе. При первичном инфицировании беременной риск передачи возбудителя плоду выше, чем при латентной или вторичной вирусной инфекции. Три возбудителя оппортунистических инфекций — цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса, токсоплазма — входят в так называемый TORCH-комплекс [Т — *toxoplasma* (токсоплазма), О — *other* (другие возбудители), R — *rubella* (краснуха), С — *cytomegalovirus* (ЦМВ), Н — *herpes* (герпес)]. Все женщины перед планируемой беременностью, а также во время беременности должны быть обследованы на возбудителей инфекций TORCH-комплекса [5]. В случае развития заболеваний этой группы у новорожденного врач должен своевременно их диагностировать [6]. Диагностика заболеваний TORCH-комплекса у новорожденного состоит из следующих этапов:

- обнаружение болезнетворного агента или его антигенов;
- оценка специфического иммунного ответа;
- оценка остроты воспалительного процесса;
- оценка поражения систем и органов.

Для обнаружения антигена исследуют кровь, мочу, содержимое везикул при герпесе, ликвор, фарингеальный экскрет, образцы околоплодных вод; используют культуральный метод и ПЦР. В оценке специфического иммунного ответа используют ИФА (для определения специфических IgM, IgG, IgA). Оценка остроты воспалительного процесса проводится с помощью определения различных белков острой фазы воспаления в плазме крови. В первые 6–12 ч изменяются концентрации С-реактивного белка (СРБ), амилоидного белка А (повышение в 100–1000 раз); в течение 24 ч — α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, фибриногена (повышение в 2–5 раз); в течение 48 ч — церулоплазмина, С3, С4 компонентов комплемента (повышение на 20–60%). Для выявления поражений органов и систем используют специфические лабораторно-инструментальные методы (биохимический анализ крови для оценки функции печени, почек; УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, мозга; МРТ головного мозга).

Учитывая катастрофические для плода нарушения, диагностика внутриутробной инфекции должна быть своевременной и адекватной. При развитии инфекции до 8–12 нед гестации нередко формируются грубые пороки развития, не совместимые с жизнью, и беременность самопроизвольно прерывается. При развитии инфекции после 8–12 нед гестации плод чаще выживает, но формируются тяжелые тканевые пороки и тяжелые формы инфекций.

Внутриутробные инфекции можно разделить на две группы: первая включает собственно внутриутробные инфекции (инфицирование и симптомы болезни возникают внутриутробно), вторая группа — перинатальные инфекции (инфицирование происходит незадолго до родов или в родах, а симптомы развиваются в неонатальном периоде). Тяжесть клинических проявлений вирусных заболеваний первой группы в большей мере зависит от фазы заражения (в эмбриогенезе или фетогенезе), нежели от свойств самого возбудителя.

Оппортунистические инфекции TORCH-комплекса проявляются схожими симптомами — задержкой внутриутробного развития, гепатоспленомегалией, желтухой, сыпью, нарушениями функций сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [5]. Необходима дифференциальная диагностика с врожденным сифилисом, который проявляется аналогичными симптомами, но не относится к оппортунистическим инфекциям.

К группе риска по внутриутробной вирусной инфекции относятся новорожденные, у матерей которых во время беременности отмечались клинические признаки острой или обострения хронической вирусной инфекции. При изучении анамнеза матери ребенка с предполагаемой внутриутробной инфекцией необходимо обратить внимание на наличие самопроизвольных выкидышей и угрозы прерывания беременности; острых инфекционных заболеваний во время беременности или родов; экзантем, желтухи, лимфаденопатии или гепатомегалии во время беременности или родов; пренатально выявленных внутриутробной задержки роста плода или пороков его развития; а также на использование во время беременности иммунодепрессантов или препаратов крови [10].

Заподозрить внутриутробную инфекцию у новорожденного помогают следующие признаки: задержка внутриутробного развития, гепатоспленомегалия, гемолитическая анемия или желтуха, стойкая прямая гипербилирубинемия, петехии, экхимозы, тромбоцитопения,

микроцефалия, гидроцефалия, внутрочерепные кальцификаты, интерстициальная пневмония, миокардит, врожденные пороки сердца, хориоретинит, кератоконъюнктивит, катаракта, глаукома. Выявление одного или нескольких из указанных признаков позволяет отнести новорожденного в группу риска по внутриутробной вирусной инфекции у недоношенных детей [1].

При возникновении оппортунистической инфекции у детей после 1-го года жизни симптоматика обычно выражена слабо. Отмечают эпизоды повторных ОРВИ, детей нередко относят к группе часто болеющих. Как правило, выявляют лимфаденопатию (генерализованную или локальную). Возможна длительная субфебрильная лихорадка (от нескольких недель до нескольких месяцев). Страдает общее состояние (недомогание, сонливость, вялость, головные боли). При более детальном обследовании можно выявить гепатомегалию, спленомегалию. В целом симптоматику оппортунистической инфекции у детей старшего возраста часто можно охарактеризовать, как «ОРВИ-подобную», но сохраняющуюся неделями или месяцами.

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Внедрение современных лабораторных методов создало принципиально новые возможности для диагностики, контроля лечения и прогнозирования инфекций, позволило внедрить масштабное серологическое тестирование отдельных групп населения на ряд инфекций бактериальной, паразитарной и вирусной природы. При подозрении на оппортунистические инфекции необходимо применить комплексный подход, который дает возможность установить диагноз, определить активность инфекционного процесса и особенности иммунного ответа к возбудителю, оценить тяжесть течения болезни и прогноз, подобрать схему лечения и провести его с учетом особенностей иммунного ответа у каждого пациента, осуществить контроль эффективности лечения. Обязательным условием диагностики хронических рецидивирующих форм инфекционных заболеваний является установление наличия иммунодефицита, оценка состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что обосновывает назначение больному иммуномодуляторов [4].

По своей информативности методы лабораторной диагностики подразделяют на две группы: прямые — выделение возбудителя или обнаружение его антигенов и нуклеиновой кислоты в биологических жидкостях или в биоптатах; и непрямые — выявление специфических антител к возбудителю. Прямые методы используют с диагностической целью, а непрямые — как с диагностической целью, так и для скрининга на внутриутробные инфекции [8].

Титры антител при оппортунистических инфекциях (ЦМВ-инфекции, токсоплазмозе, герпетической инфекции) нередко могут значительно колебаться во времени. Их резкое падение или повышение не всегда коррелирует с активностью инфекции. Важно учитывать информативность теста для установления характера инфекционного процесса, использовать оптимальную комбинацию тестов с учетом возраста пациента и группы риска, принимать во внимание форму патологического процесса (врожденная или приобретенная; острая форма, реинфекция или реактивация). Оптимальным является

одновременное определение в биологическом материале возбудителя инфекции или его антигенов, специфических антител различных классов и белков острой фазы в крови. Необходимо помнить, что при одних инфекциях предпочтению отдается непрямому методу (токсоплазмоз), а при других — прямым методам (ЦМВ- и герпетическая инфекция), а в отдельных случаях необходимы и те и другие. Использование комплекса методов исследований оправдано, несмотря на их относительно высокую стоимость, так как этиологическая расшифровка диагноза принципиально влияет на тактику ведения пациента, определяет необходимость использования этиотропной и иммуномодулирующей терапии, позволяет в отдельных случаях прогнозировать исход. Следует учитывать, что на результаты лабораторного анализа влияют способ забора, хранения и транспортировки инфекционного материала; наличие сопутствующих заболеваний (в первую очередь аутоиммунных); прием лекарственных препаратов; выраженность катаболических процессов в организме (при гипоксических и терминальных состояниях).

Принцип динамического наблюдения с целью определения 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках в большей части случаев неоправдан, особенно при обследовании детей раннего возраста, беременных и пациентов с иммунодефицитами. Причиной являются особенности иммунного ответа в этих группах. Нередко такие пациенты обследуются на высоте иммунного ответа или их иммунная система не способна вырабатывать антитела в достаточном количестве даже при наличии активного инфекционного процесса, поскольку сила иммунного ответа генетически детерминирована. Выбор тактики длительного наблюдения в ряде случаев приводит к поздней диагностике и переходу острого процесса в подострое или хроническое течение.

При ЦМВ- и герпетической инфекции (особенно при возвратном генитальном герпесе), а также при токсоплазмозе и хламидийной инфекции на фоне слабого иммунного ответа отмечается нарастание клинических симптомов: появление у детей раннего возраста выраженной неврологической симптоматики или ее нарастание, развитие микро- и гидроцефалии, появление хориоретинитов [7]. При контроле эффективности лечения следует помнить, что в некоторых случаях IgM- и IgG-антитела могут появиться в ближайшие месяцы после терапии, и что нарастание титра антител нельзя считать критерием неполного излечения и поводом для назначения очередного курса лечения. У отдельных индивидов с высоким иммунным ответом после лечения хламидийной и ЦМВ-инфекции при клиническом выздоровлении IgM-антитела определяются в течение 9–10 мес (на фоне быстрого снижения титров антител других классов и антигенов возбудителя).

В настоящее время наиболее информативными и доступными методами лабораторной диагностики считают иммунофлюоресцентный метод, ПЦР и ИФА.

◆ Иммунофлюоресцентный метод основан на выявлении (с помощью люминесцентного микроскопа) флюоресцирующих иммунных комплексов, образующихся при соединении антител, меченных флюорохромом, со специфическими антигенами, находящимися на поверхности клетки. Метод применяют для диагностики ЦМВ- и герпетической инфекции, хламидиоза и др.

◆ ПЦР — метод амплификации *in vitro*, с помощью которого в течение нескольких часов можно выделить и размножить определенную последовательность ДНК в

количестве, превышающем исходное в 10^8 раз с последующим электрофоретическим анализом продуктов реакции в агарозном геле.

◆ ИФА основывается на образовании комплекса «антиген–антитело» на твердой фазе полистирольных планшет и дальнейшей «трансформации» ферментной метки в соответствующий сигнал, регистрируемый с помощью спектрофотометра. К преимуществам метода относят высокую чувствительность и специфичность, возможность одновременного исследования большого количества проб, простоту постановки и возможность внутреннего контроля при каждой постановке. В настоящее время ИФА можно использовать не только для определения антител, но и для выявления антигенов. ИФА позволяет выявлять в сыворотке крови и в ликворе специфические антитела различных классов и субклассов [8]. Обнаружение антител класса IgM позволяет дифференцировать активную инфекцию от латентно протекающей. IgM-антитела образуются на ранних стадиях инфекционного процесса. Они не проникают через плаценту, синтезируются у плода и относятся к собственным антителам новорожденных (их наличие свидетельствует об активном инфекционном процессе). Уровень IgM-антител может повышаться при реактивации, реинфекции, суперинфекции. Период полураспада составляет 5 дней. IgA-антитела — основной вид иммуноглобулинов, участвующих в местном иммунитете, они не проходят через плаценту, существуют в двух формах: секреторной и сывороточной. Период полураспада — 5–6 дней. Синтез IgA-антител начинается с конца первого месяца заболевания и продолжается до тех пор, пока антиген доступен иммунокомпетентным клеткам. Их наличие свидетельствует об остром или подостром процессе и показательно при диагностике врожденных форм инфекций. IgG-антитела — основной класс иммуноглобулинов сыворотки крови. Антитела этого класса легко проникают из крови в ткани (около 48% IgG находится вне сосудистого русла), проникают через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорожденных [8]. Период полураспада — 23 дня. По мере развития иммунного ответа аффинитет IgG к антигенным детерминантам повышается. Становится возможным определить «ранние» специфические IgG-антитела с низкой avidностью и высокоавидные IgG-антитела. Высокоавидные антитела являются показателем давнего инфицирования и ранее перенесенной инфекции. Таким образом, комплексный подход с использованием всего арсенала диагностических мероприятий, а также знание особенностей лабораторной диагностики и закономерностей колебаний серологических показателей при оппортунистических инфекциях позволяют адекватно оценить течение заболевания.

Помимо общих закономерностей, каждая оппортунистическая инфекция имеет свои особенности возникновения, течения и исхода, которые определяются как возбудителем, так и свойствами иммунной системы конкретного индивида.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ЧЕРТЫ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Микоплазменная инфекция (микоплазмоз) — острое инфекционное заболевание человека и животных, вызванное микоплазмами — микроорганизмами, занимающими по своим биологическим свойствам промежу-

точное положение между вирусами и бактериями. Микоплазмы способны вызывать поражение органов дыхания, сердца, суставов, центральной нервной системы и мочеполового тракта. Микоплазмы — самые мелкие свободноживущие микроорганизмы. Относятся к классу *Mollicutes*, который делится на 3 порядка, 4 семейства, 6 родов, 100 видов. Наиболее изучено семейство *Mycoplasmataceae*, которое включает 2 рода: *Ureaplasma* и *Mycoplasma*. Человек является естественным хозяином 12 видов микоплазм: *M. buccalae*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *U. urealyticum*, *M. primateum*, *M. fausium*, *M. fermentas*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. incognitos* [15].

Считают, что все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека и животных: *M. pneumoniae* вызывает респираторный микоплазмоз, *M. incognitos* — генерализованный плохо изученный инфекционный процесс, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* — воспалительные заболевания урогенитального тракта; *M. fermentas* выделена у больных СПИДом [15].

Микоплазменная инфекция — антропонозное инфекционное заболевание. Источником инфекции служит больной микоплазмозом или носитель микоплазм. Среди женщины частота носительства *U. urealyticum* составляет 40–80%, *M. hominis* — 21–53%. У здоровых женщин микоплазмы обнаруживают во влагалище, у здоровых мужчин — в моче, сперме, дистальном отделе мочеиспускательного канала.

Микоплазмы передаются воздушно-капельным (респираторные виды), половым (генитальные виды) путем, а также конгенитально (от беременной плоду). Уреаплазмы и микоплазмы можно обнаружить в околоплодных водах уже на 12–20-й неделях беременности [1]. Выделяют следующие формы микоплазмоза.

◆ Перинатальные микоплазменные (уреаплазменные) инфекции.

◆ Урогенитальные микоплазмозы.

◆ Экстрагенитальные микоплазменные инфекции.

Наибольшее клиническое значение для педиатров имеют перинатальные и экстрагенитальные формы микоплазмоза. Инфицирование может происходить антенатально, интранатально, в первые дни жизни. При антенатальном заражении развивается генерализованная инфекция. При инфицировании во время родов и в первые дни жизни чаще поражаются органы дыхания, развиваются конъюнктивиты, вульвиты, поражения ЦНС, некрозы и абсцессы кожи, кардиопатия. Воспалительные изменения в дыхательной системе, помимо *M. pneumoniae*, могут вызывать *M. hominis*, *U. urealyticum*, которые были выделены из ткани легких у детей с бронхолегочной дисплазией.

Из всех видов микоплазм для детей наибольшее клиническое значение имеют *M. pneumoniae* — возбудитель острых респираторных заболеваний, очаговых пневмоний, бронхитов, бронхиолитов, крупы, полиартритов.

Инкубационный период продолжается 1–3 нед, иногда 4–5 нед. Болезнь может протекать в различных клинических формах: от легких катаров верхних дыхательных путей до тяжелых сливных пневмоний.

Катар верхних дыхательных путей начинается постепенно, с подъема температуры тела до субфебрильных значений, насморка, снижения аппетита, сухого мучительного кашля. Дети старшего возраста жалуются на общую слабость, недомогание, озноб, ломоту, головную боль, сухость и першение в горле. В последующие дни

температура тела нередко повышается, достигая максимума (38–39°C) на 3–4-й или даже 5–6-й день от начала болезни. На высоте клинических проявлений отмечается бледность лица, иногда гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер. Возможны головная боль, головокружение, озноб, нарушение сна, потливость, боли в глазных яблоках, иногда боли в животе, тошнота, рвота, некоторое увеличение печени, лимфаденопатия. В целом симптомы интоксикации у большинства больных на высоте заболевания мало выражены и не соответствуют длительно сохраняющейся лихорадке. Характерны изменения со стороны ротоглотки и дыхательных путей. Слизистая оболочка слабо или умеренно гиперемирована, на задней стенке глотки — явления фарингита с усилением рисунка и увеличением фолликулов. Дети старшего возраста иногда жалуются на боли в горле, сухость и неприятное ощущение при глотании. Носовое дыхание обычно затруднено, характерны симптомы бронхита. В начале болезни кашель сухой, с 4–5-го дня появляется скудная мокрота. Иногда присоединяются симптомы крупа. В легких выслушивается жесткое дыхание, непостоянные рассеянные сухие хрипы. Катар верхних дыхательных путей микоплазменной этиологии протекает обычно легко. Температура тела сохраняется на субфебрильных значениях 2–3 дня, иногда до 7 дней и редко 2–3 нед. Катаральные явления сохраняются в течение 1–2 нед. Хорошо изучена микоплазменная пневмония, для которой характерен длительный инкубационный период (до 15–40 дней). Пневмония может быть очаговой или долевой. Температуры тела иногда повышается до 39–40°C, тем не менее выраженность лихорадки далеко не всегда соответствует тяжести пневмонии, иногда микоплазменная пневмония протекает при субфебрильной или нормальной температуре тела. Ведущими клиническими симптомами микоплазменной пневмонии являются прогрессирующие изменения со стороны легких при относительно слабых симптомах интоксикации. Признаки поражения носоглотки при этом могут быть выражены, но нередко с развитием пневмонии они ослабевают или даже полностью исчезают. У некоторых больных отмечается ринит, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, фарингит. Иногда пневмония сопровождается поражением плевры. Клинически это проявляется болями в груди, усиливающимися при дыхании, иногда удается прослушать шум плевры. На высоте поражения легких общее состояние обычно страдает умеренно. У детей раннего возраста интоксикация проявляется общей слабостью, снижением аппетита, отсутствием прибавки массы тела. Течение микоплазменной пневмонии длительное. У большинства больных изменения в легких исчезают через 2–3 нед от начала заболевания, в отдельных случаях — через 1,5–2 мес и более [18].

M. pneumoniae способна вызывать и внелегочные осложнения: поражения нервной системы (менингоэнцефалит, серозный менингит, энцефалит, поперечный миелит), гемолитическую анемию, поражения сердца (перикардит, миокардит, гемоперикард, полная атрио-вентрикулярная блокада и др.), поражения кожи и слизистых оболочек (пятнисто-папулезная и везикулярная сыпь, афты, конъюнктивит), поражения суставов (артриты).

Диагностика микоплазменной инфекции включает следующие этапы: сбор анамнестических и физикальных данных, проведение неспецифических клинических исследований и лабораторных тестов: ПЦР, ИФА, РПГА.

Субстратами для исследования в ПЦР являются смывы и мазки из носоглотки, мокрота, лаважная жидкость, бронхиальные смывы, мазки-отпечатки тканей и органов при патолого-анатомическом исследовании и другие субстраты (кроме крови). Материалом для ИФА и РПГА служит сыворотка крови. На практике приходится исследовать парные сыворотки и титры антител в динамике. Диагностическим титром в РПГА следует считать 1:32. Диагностическое значение придают увеличению титров антител в 4 раза и более (первую пробу получают в первые 7 дней болезни, вторую — через 10–14 дней) [15].

Для этиотропной антибактериальной терапии применяют макролиды и азалиды (эритромицин, азитромицин, джозамицин, кларитромицин, мидекамицин); тетрациклин (после смены зубов), доксициклин, фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин); клиндамицин (не всегда эффективен); хлорамфеникол (при неврологических проявлениях).

Для иммунотерапии используют нормальный иммуноглобулин для внутривенного введения, иммунную сыворотку против соответствующего вида микоплазм, иммуномодуляторы (интерферон альфа-2, метилглукамина акридонатацетат, тилорон и др.). Микоплазмы могут стимулировать синтез интерферона или подавлять его (механизм активации синтеза интерферона не выяснен), активировать NK клетки и оказывать опосредованное действие на репродукцию вирусов и развитие опухолей. Поэтому вопрос о выборе иммуномодулятора остается открытым.

Генная терапия подразумевает введение в организм больного рекомбинантного генетического материала: ДНК-вакцин, трансдоменантных негативных белков, рибозимов с целью модификации клеток-мишеней.

Другим альтернативным направлением в решении проблемы лечения хронических заболеваний микоплазменной этиологии может стать применение цитостатических пептидов. Природные цитостатические пептиды являются неотъемлемой частью любого организма. Существует теория, согласно которой пептиды образуют кластеры на поверхности мембраны, что приводит к повышению ее проницаемости. Терапевтический эффект некоторых пептидов может быть сравним с лечением офлоксацином, однако эти методы пока остаются экспериментальными [15].

Симптоматическая терапия включает жаропонижающие средства, противовоспалительные препараты, отхаркивающие средства, муколитики, подавляющие кашлевой рефлекс препараты.

При лечении микоплазмоза у детей возникают определенные дискуссионные ситуации. У взрослых имеет значение количественная оценка выделенных микоплазм и наличие симптоматики, но в педиатрической практике отношение к терапии более строгое. Лечение необходимо проводить всем детям, у которых любым методом диагностирована микоплазменная инфекция. Остаются нерешенными вопросы эффективности коррекции иммунитета, так как микоплазмы по-разному влияют на продукцию интерферона. Также приходится учитывать и участие в воспалении сопутствующей флоры. Не решен и вопрос преодоления резистентности микоплазм и уреоплазм к антибиотикам: 20–40% штаммов *M. hominis* устойчивы к тетрациклинам, 10–15% штаммов *U. urealyticum* резистентны к тетрациклинам (сохраняется чувствительность к фторхинолонам, но эти препа-

МАКРОПЕН®

таблетки, 400 мг
суспензия, 175 мг/5 мл

мидекамицин
миокамицин

Успешное лечение респираторных инфекций у взрослых и детей

Россия, 05/2008, 2008-7464.

Состав: Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит 400 мг мидекамицина. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые оболочкой, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. 5 мл суспензии для приема внутрь (1 мерная ложка) содержит 175 мг мидекамицина ацетата. **Показания:** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей, мочеполового тракта, вызванные микоплазмами, легионеллами, хламидиями и *Ureaplasma urealyticum*; инфекции дыхательных путей, инфекции кожи, вызванные чувствительными к пенициллину возбудителями; для лечения энтеритов, вызванных бактериями рода *Campylobacter*; лечение и профилактика дифтерии и коклюша. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к мидекамицину/миокамицину и любым другим ингредиентам препарата, тяжелая печеночная недостаточность. **С осторожностью:** беременность и период лактации. **Способ применения применения и дозы:** Макропен должен приниматься до еды. *Взрослые и дети массой более 30 кг:* по одной таблетке 400 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза мидекамицина для взрослых составляет 1600 мг. *Дети массой менее 30 кг:* суточная доза миокамицина(мидекамицина ацетата) составляет 20–40 мг/кг массы тела, разделенная на три приема или 50 мг/кг массы тела в два приема, в случае тяжелых инфекций, 50 мг/кг массы тела в три приема. Схема назначения для детей (суточная доза 50 мг/кг массы тела). **Побочные эффекты:** Нарушения со сторо-

ны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, стоматит, тошнота, рвота и диарея, редко: ощущение тяжести в эпигастрии, слабость. В редких случаях может наблюдаться тяжелая и длительная диарея, что может указывать на развитие псевдомембранозного колита. Возможны аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, зуд, эозинофилия, повышение активности «печеночных» трансаминаз. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** При одновременном приеме алкалоидов спорыньи или карбамазепина с Макропеном снижается их метаболизм в печени и повышается сывороточная концентрация. Поэтому одновременный прием этих препаратов не рекомендуется. При одновременном использовании Макропена с циклоспорином или варфарином выведение последних замедляется. **Форма выпуска:** 16 таблеток, покрытых оболочкой по 400 мг (блистер по 8 таблеток), 2 блистера в картонной пачке. Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 175 мг/5 мл во флаконах по 115 мл. 1 флакон в комплекте с дозирующей ложкой, в картонной пачке.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600, факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели — созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

раты не разрешены к применению у детей). Посевы на чувствительность к антибиотикам свежевыделенных штаммов не информативны, так как корреляция между чувствительностью возбудителей к антибиотикам *in vitro* и *in vivo* отсутствует. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций по продолжительности антимикробной терапии (обычно лечение проводят в течение 7–21 дня).

Хламидийная инфекция (хламидиоз) — группа этиологически родственных антропонозных и зоонозных инфекций, вызываемых патогенными облигатными внутриклеточными микроорганизмами рода *Chlamydia*, которые широко распространены в природе. Жизненный цикл хламидий представлен двумя клеточными формами: высокоинфекционными, не проявляющими метаболической активности элементарными тельцами; и репродуктивными внутриклеточными ретикулярными тельцами (вегетативная форма). Элементарные тельца внедряются в клетку хозяина путем пиноцитоза (фагоцитоза), используют для своего роста и размножения клеточную АТФ, защищаясь от деструкции фагосомной мембраной. В клетке может одновременно находиться несколько элементарных телец. Через 6–8 ч элементарные тельца превращаются в ретикулярные. Последние делятся (8–12 циклов), дочерние клетки трансформируются в элементарные тельца нового поколения; после разрушения клетки они выходят в межклеточное пространство, заражая новые эпителиальные клетки. Каждый цикл хламидий продолжается 48–72 ч [13].

Хламидийные инфекции у человека протекают в острой, хронической и бессимптомной формах. В зависимости от вида хламидии поражаются преимущественно те или иные органы и системы.

Chlamydia trachomatis вызывает офтальмохламидиоз (трахома, паратрахома взрослых, эпидемический хламидийный конъюнктивит, хламидийный увеит, хламидийный конъюнктивит, эписклерит, паратрахома новорожденных и др.), урогенитальный хламидиоз (осложнения — перигепатит, аппендицит, холецистит, плеврит), венерическую лимфогрануому, респираторный хламидиоз, поражение центральной нервной и сердечно-сосудистой систем (миокардит у новорожденных) [16].

Chlamydia pneumoniae вызывает острые и хронические поражения дыхательных путей, *Chlamydia psittaci* — острый и хронический орнитоз, *Chlamydia pecorum* — генерализованный хламидиоз [13].

Диагностика и терапевтические подходы при хламидиозах сходны с таковыми при микоплазменной инфекции [14]. Тем не менее существуют и различия. При хламидиозах изучены сроки циркуляции антител в сыворотке крови, разработаны критерии диагностики стадии инфекции в зависимости от титра антител различных классов. Возможна длительная циркуляция антител в крови после излечения (IgM-антитела могут обнаруживаться до 9–10 мес, IgG-антитела — в течение 2 лет).

К основным диагностическим критериям хламидиоза относятся: наличие ДНК возбудителя в материале из ротоглотки (ИФА, ПЦР, ДНК-гибридизация), выявление IgM-антител в диагностически значимых титрах, сероконверсия с появлением IgM-, IgG-антител (ИФА), нарастание титров IgG в 2 раза и более при парном исследовании (ИФА) [13].

Для этиотропной терапии применяют те же антибиотики, что и при микоплазмозе; предпочтительны макролиды, в том числе кларитромицин, мидекамицин.

Действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов. Они обладают высокой антимикробной активностью по отношению ко всем представителям семейства *Chlamydiaeae*. Макролидные антибиотики обладают способностью проникать внутрь нейтрофилов и создавать в них высокие концентрации, модифицируя тем самым функции хемотаксиса, фагоцитоза и киллинга. Предполагается существование двух механизмов взаимодействия макролидов с нейтрофилами: прямой синергизм между бактерицидным действием нейтрофилов и антибактериальной активностью макролидов и непрямой синергизм за счет повышения активности нейтрофилов при снижении вирулентности бактерий в присутствии макролидов. Макролиды оказывают стимулирующее влияние на экзоцитоз нейтрофилов, благодаря чему противостоят способности хламидий ингибировать фаголизосомальную функцию. Поэтому рядом исследователей макролиды рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы. Особенно важно, что многим макролидам присущ постантибиотический эффект, то есть длительное ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом. Однако постантибиотический эффект по отношению к атипичным возбудителям присущ только мидекамицину (Макропен, КРКА, Словения).

Мидекамицин — полусинтетический 16-членный макролидный антибиотик. Наиболее высокой антимикробной активностью обладает по отношению к *C. trachomatis*. Усиливает киллинговую активность Т лимфоцитов. Максимальная тканевая концентрация мидекамицина отмечается в бронхиальном секрете (Стк/Ссыв = 6,37). Данные о внутриклеточном накоплении отсутствуют. Однако описан механизм резистентности мидекамицина к действию мембранного выводящего насоса бактерий (ef flux), способного выводить из микробной клетки 14- и 15-членные макролиды.

Мидекамицин является единственным макролидным антибиотиком, разрешенным для применения у новорожденных, так как не вызывает развитие пилоростеноза у детей. Рекомендуемая доза Макропена для лечения хламидийной инфекции составляет 50 мг/кг/сут в три приема.

Существует несколько режимов применения антибиотиков при хламидиозе (особенно при урогенитальном):

- прием в течение 1, 3 или 5 дней;
- прием в течение 7–14 дней;
- непрерывный прием в течение 21–28 дней (позволяет воздействовать на 7 циклов развития хламидий);
- пульс-терапия: 3 курса по 7–10 дней с перерывом в 7–10 дней (чтобы оставшиеся интактными элементарные тельца были фагоцитированы) [16].

При лечении респираторных форм хламидиоза педиатры наиболее часто используют прием антибиотиков в течение 14 дней [17].

Помимо антибактериальной терапии, также проводят иммунотерапию, коррекцию нарушений биоценоза, местную терапию (при урогенитальном хламидиозе) и др. Обязательно учитывают цикл размножения хламидий: антибиотики воздействуют на хламидии только в фазе ретикулярных телец, а элементарные тельца к антибиотикам не чувствительны.

Принимая во внимание особенности оппортунистических инфекций у детей, необходимо отметить, что существ-

вуют еще множество не изученных полностью проблем диагностики и схем терапии иммуномодуляторами, антибиотиками. Не решены вопросы преодоления резистентности внутриклеточных паразитов. При лечении детей с оппортунистическими инфекциями необходим комплексный и индивидуальный подход, требующий глубоких знаний особенностей лабораторной диагностики и закономерностей иммунитета в различные возрастные периоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ◆ При диагностике оппортунистических инфекций необходимо учитывать возраст ребенка, сроки возникновения заболевания, факторы риска возникновения инфекции и дефекты иммунной системы.
- ◆ Необходимо использовать комплексный подход к диагностике оппортунистических инфекций, который раскрывает степень активности и форму инфекционного процесса, позволяет идентифицировать возбудителя заболевания и особенности иммунного ответа макроорганизма, дает представление о прогнозе заболевания.
- ◆ При выборе методов лабораторной диагностики предпочтение следует отдавать наиболее информативным и доступным: ИФА и ПЦР.

- ◆ Важно учитывать информативность прямых и непрямых методов лабораторной диагностики в зависимости от нозологии и возраста ребенка.
- ◆ Следует помнить, что нельзя экстраполировать результаты прямых и непрямых методов лабораторной диагностики острых и хронических инфекционных заболеваний у детей на интерпретацию результатов этих же методов при оппортунистических инфекциях.
- ◆ При оппортунистических инфекциях целесообразно исследовать иммунный статус, что позволяет правильно вести таких пациентов в дальнейшем.
- ◆ После установления диагноза конкретной оппортунистической инфекции необходимо установить ее форму и степень тяжести, чтобы оценить целесообразность этиотропной терапии.
- ◆ Необходима рациональная фармакотерапия этиотропным, патогенетическим и иммунотропными препаратами, достаточная для прекращения прогрессирования процесса, но не превышающая допустимое количество повторных курсов.
- ◆ Важно обследовать контактных лиц и выяснить первичный источник инфекции.
- ◆ Следует устранять факторы риска возникновения оппортунистической инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.В. Ивановой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — С. 928.
2. Долгих Т.И. Актуальные оппортунистические инфекции (вопросы эпидемиологии, лабораторной диагностики и профилактики): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Омская гос. мед. акад., 2000.
3. Прозоровский С.В. Возбудители оппортунистических инфекций — роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 2. — С. 24.
4. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Практикующий врач. — 1997. — № 9. — С. 5–13.
5. Бойченко П.К. Международные стандарты качества иммуноферментной диагностики TORCH-инфекций // Клиническая лабораторная диагностика. — 2002. — № 3. — С. 46–49.
6. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1. — № 4. — С. 9–13.
7. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных // Лечащий врач. — 2002. — № 11. — С. 22–25.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. и др. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2007. — С. 302.
9. Шульженко А.Е. Иммуномодуляторы в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса // Лечащий врач. — 2002. — № 11. — С. 10–13.
10. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 3 (6). — С. 39–43.
11. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения // Consilium medicum (приложение), педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 29–35.
12. Малашенкова И.К., Дидковский И.А., Сарсания Ж.Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. — 2003. — № 9. — С. 32–39.
13. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. и др. Хламидиоз у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — С. 64.
14. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Бобылев В.А. Проблемы диагностики и лечения респираторного хламидиоза у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 77–81.
15. Савенкова М.С. Микоплазмоз у детей: решенные и нерешенные вопросы // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 5. — С. 38–46.
16. Гранитов В.М. Хламидиозы. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд. НГМА, 2002. — С. 192.
17. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. Mowgli study group. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-acquired lower respiratory tract infections // Clin. Infect Dis. — 2001. — V.32. — P. 1281–1289.
18. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — С. 374–375.

Н.М. Ненашева

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Контроль бронхиальной астмы у подростков

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОМОЩЬЮ АСТ (ASTHMA CONTROL TEST)-ТЕСТА У ПОДРОСТКОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОБЪЕКТИВНЫХ И СУБЪЕКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ КОНТРОЛЯ АСТМЫ. БЫЛО ОБСЛЕДОВАНО 214 ПОДРОСТКОВ МУЖСКОГО ПОЛА В ВОЗРАСТЕ ОТ 16 ДО 18 ЛЕТ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И НАПРАВЛЕННЫХ В АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ С ЦЕЛЬЮ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА. ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРОВОДИЛАСЬ С ПОМОЩЬЮ АСТ-ТЕСТА. ПРОВЕДЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕМОНИСТРИРУЕТ, ЧТО БОЛЕЕ ПОЛОВИНЫ (56%) ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ ЛЕГКУЮ ФОРМУ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОТМЕЧАЮТ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ ЕЕ ТЕЧЕНИЕ, НЕ ПОЛУЧАЮТ АДЕКВАТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ И, СООТВЕТСТВЕННО, ЯВЛЯЮТСЯ ГРУППОЙ РИСКА РАЗВИТИЯ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ АСТ-ТЕСТА КОРРЕЛИРУЮТ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ (ОФВ₁), А ТАКЖЕ СТЕПЕНЬЮ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ, ЯВЛЯЮЩЕЙСЯ ОДНИМ ИЗ МАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АСТ-ТЕСТ, ПОДРОСТКИ.

98

Контактная информация:

Ненашева Наталья Михайловна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической
аллергологии Российской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 123995, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,
тел. (499) 196-19-54
Статья поступила 22.01.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Основной концепцией GINA 2006 и целью лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижение и поддержание оптимального контроля бронхиальной астмы. У большинства пациентов с БА во всем мире заболевание на сегодняшний день адекватно не контролируется [1]. Контроль БА означает контроль клинических проявлений заболевания, критерии которого определены в GINA 2006 как:

- отсутствие дневных симптомов БА (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
- отсутствие ночных симптомов;
- отсутствие ограничений повседневной активности (включая физические упражнения);
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или она ≤ 2 в неделю);
- отсутствие обострений;
- нормальная функция внешнего дыхания (ФВД) [2].

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Moscow

Bronchial asthma supervision among teenagers

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE RESULTS OF THE ACT-TEST BASED BRONCHIAL ASTHMA SUPERVISION EVALUATION AMONG TEENAGERS AND DEFINES THE INTERRELATION OF THE OBJECTIVE AND SUBJECTIVE ASTHMA SUPERVISION PARAMETERS. THE RESEARCHERS EXAMINED 214 MALE TEENAGERS AGED FROM 16 TO 18, SUFFERING FROM THE BRONCHIAL ASTHMA, WHO WERE SENT TO THE ALLERGY DEPARTMENT TO VERIFY THE DIAGNOSIS. BRONCHIAL ASTHMA SUPERVISION EVALUATION WAS ASSISTED BY THE ACT-TEST. THE RESEARCH HAS SHOWED THAT OVER A HALF (56%) OF TEENAGERS, SUFFERING FROM MILD BRONCHIAL ASTHMA, MENTION ITS UNCONTROL COURSE, DO NOT RECEIVE ANY ADEQUATE PHARMACOTHERAPY AND ARE CONSEQUENTLY A RISK GROUP IN TERMS OF THE BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION. ACT-TEST RESULTS CORRELATE WITH THE FUNCTIONAL INDICES (FEV₁), AS WELL AS WITH THE DEGREE OF THE BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS, WHICH IS ONE OF THE MARKERS OF AN ALLERGIC INFLAMMATION IN THE LOWER RESPIRATORY PASSAGES.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA SUPERVISION, ACT-TEST, TEENAGERS.

Лечение БА необходимо начинать с оценки исходного контроля болезни, оно должно быть направлено на достижение контроля. Объем терапии должен регулярно переоцениваться в зависимости от уровня достигнутого контроля.

Для назначения адекватной терапии и достижения более высоких результатов лечения необходима точная и объективная оценка уровня контроля астмы. Однако оценка маркеров бронхиального воспаления является трудоемкой и дорогостоящей, и пока не может быть рекомендована для использования в обычной клинической практике. Инструмент для оценки контроля астмы в клинической практике должен быть простым и быстро выполнимым. Он должен одинаково интерпретироваться врачом и пациентом и достоверно отражать изменения клинического состояния больных. Кроме этого, он должен быть доступен для использования во всех звеньях медицинской помощи. Наиболее полно вышеперечисленным требованиям отвечает тест по контролю над астмой — АСТ-тест.

Целью исследования явилось изучение контроля БА с помощью АСТ-теста у подростков и определение взаимосвязи объективных и субъективных параметров контроля астмы.

Было обследовано 214 подростков мужского пола в возрасте от 16 до 18 лет, страдающих бронхиальной астмой и направленных в аллергологическое отделение с целью верификации диагноза. Всем пациентам были проведены общеклиническое и специфическое аллергологическое обследование, функциональное исследование легких с пробой на обратимость бронхиальной обструкции. 148 пациентам был проведен неспецифический бронхотест для выявления бронхиальной гиперреактивности.

Общеклиническое обследование включало: клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, рентгеноскопию грудной клетки, ЭКГ. При наличии показаний проводились рентгенография придаточных пазух носа, гастроскопия, УЗИ, консультации специалистов.

Специфическое аллергологическое обследование включало: аллергологический анамнез, кожные пробы с аллергенами, проведение провокационных (назального, бронхиального) тестов с аллергенами при наличии показаний. Показаниями для проведения назального провокационного теста с аллергенами являлись случаи расхождения между данными аллергологического анамнеза и результатами кожного тестирования. Кожные тесты с аллергенами и назальный провокационный тест проводились по общепринятым методикам. Исследование ФВД проводили с помощью спирометрии на аппарате MasterScreen компании Jaeger после соблюдения периода отмены для фармакологических препаратов. Для выявления обратимости бронхиальной обструкции проводилась проба с β_2 -агонистом короткого действия. Для этой цели нами использовался салбутамол в дозе 400 мкг. Результаты оценивались через 15 мин. Тест считался положительным в случае прироста $ОФВ_1 \geq 15\%$ (или ≥ 200 мл) или пиковая скорость форсированного выдоха $\geq 20\%$ по сравнению со значениями до ингаляции бронхолитика.

Для определения неспецифической бронхиальной гиперреактивности проводился бронхотест с метохолином [3].

Использовали два метода ингаляции провокационного агента: метод непрерывного дыхания (в течение 2 мин) и дозовый метод (5 глубоких вдохов). Эти методы близки по получаемым результатам и воспроизводимости. При каждом методе первый ингалируемый аэрозоль — физиологический раствор, затем следуют через каждые 5 мин удвоенные концентрации метахолина начиная с 0,03 и до 8 мг/мл. Измерение ФВД проводилось через 30–90 сек после ингаляции каждой дозы бронхоконстрикторного агента. Оценку бронхотестов проводили по динамике $ОФВ_1$: тест положителен при снижении $ОФВ_1$ на 20% и более от исходного уровня. Степень бронхиальной гиперреактивности определяется концентрацией метахолина, которая вызвала падение $ОФВ_1$ на 20% (провокационная концентрация, $ПК_{20}$ или предполагаемая доза, $ПД_{20}$). $ПК_{20}$ метахолина, равная 0,03–0,124 мг, выявляет тяжелую степень, 0,125–1,99 мг/мл — среднюю, а 2,00–7,99 мг/мл — легкую степень бронхиальной гиперреактивности. $ПК_{20} > 8,00$ мг/мл — норма.

Бронхотесты проводились с учетом противопоказаний, относящихся к данной возрастной группе.

◆ Абсолютные:

- тяжелая степень обструкции ($ОФВ_1 < 50\%$, или $< 1,0$ л);
- неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД > 200 , и/или диастолическое АД > 100 мм рт. ст.).

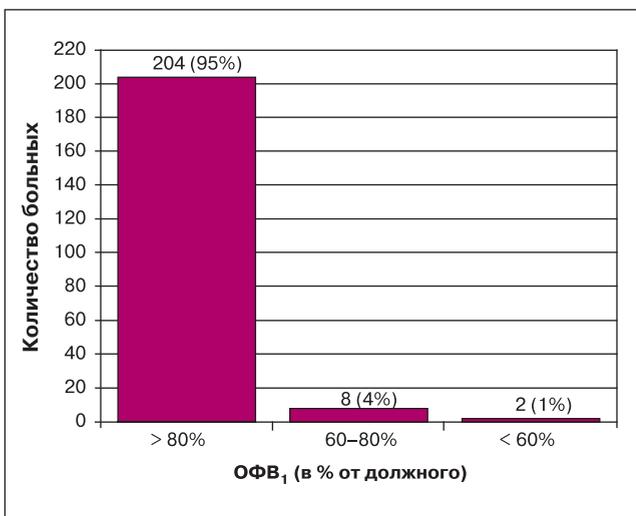
◆ Относительные:

- средняя степень обструкции ($ОФВ_1 < 60\%$, или $< 1,5$ л);
- неспособность выполнения правильных дыхательных маневров;
- респираторные инфекции, перенесенные в последние 2–4 недели;
- артериальная гипертензия (систолическое АД 140–200, диастолическое АД 90–100 мм рт. ст.);
- эпилепсия.

Оценка контроля бронхиальной астмы проводилась с помощью АСТ-теста. Дизайн исследования — одномоментное обсервационное исследование. Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica 6.0. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена, которая считалась статистически значимой при уровне $p < 0,05$.

В результате проведенного обследования у 210 пациентов была подтверждена atopическая бронхиальная астма, 4 подростка страдали неатопической формой заболевания. 170 обследованных имели легкую форму бронхиальной астмы, у 44 — была средне-тяжелая астма. Клинико-функциональная оценка состояния пациента, проводимая врачом, определила у подавляющего большинства обследованных подростков (196 человек) ремиссию бронхиальной астмы, у 16 пациентов — нестойкую ремиссию болезни, а у 2-х — обострение заболевания. Нарушения ФВД были выявлены только у 10 пациентов (рис. 1). На момент проведения обследования 206 пациентов получали фармакотерапию и 8 человек никакого лечения не получали (рис. 2). Как видно из рисунка, большинство подростков использовали лишь бронхолитические препараты по потребнос-

Рис. 1. Результаты ФВД (ОФВ₁) у обследованных больных



ти при возникновении астматических симптомов (ситуационно), однако 42% (89 человек) получали базисную противоастматическую терапию ингаляционными кортикостероидами или кромонами.

На рис. 3 представлены результаты АСТ-теста у всех обследованных больных. Итак, полный контроль отметили лишь 5,6% (12 человек), хороший контроль имели 38,3% (82 пациента), отсутствовал контроль у 56,1% (120 человек). В табл. представлено распределение пациентов по результатам АСТ-теста в зависимости от формы и фазы бронхиальной астмы, длительности болезни, результатов ОФВ₁ и фармакотерапии. Таким образом, все пациенты с полным контролем бронхиальной астмы имели легкую форму болезни (за исключением одного — со средне-тяжелой) в фазе ремиссии, длительность болезни не превышала у них 15 лет. ОФВ₁ у всех этих подростков был выше 80% должных показателей. Большинство больных из этой группы пользовались бронхолитиками ситуационно. При анализе группы па-

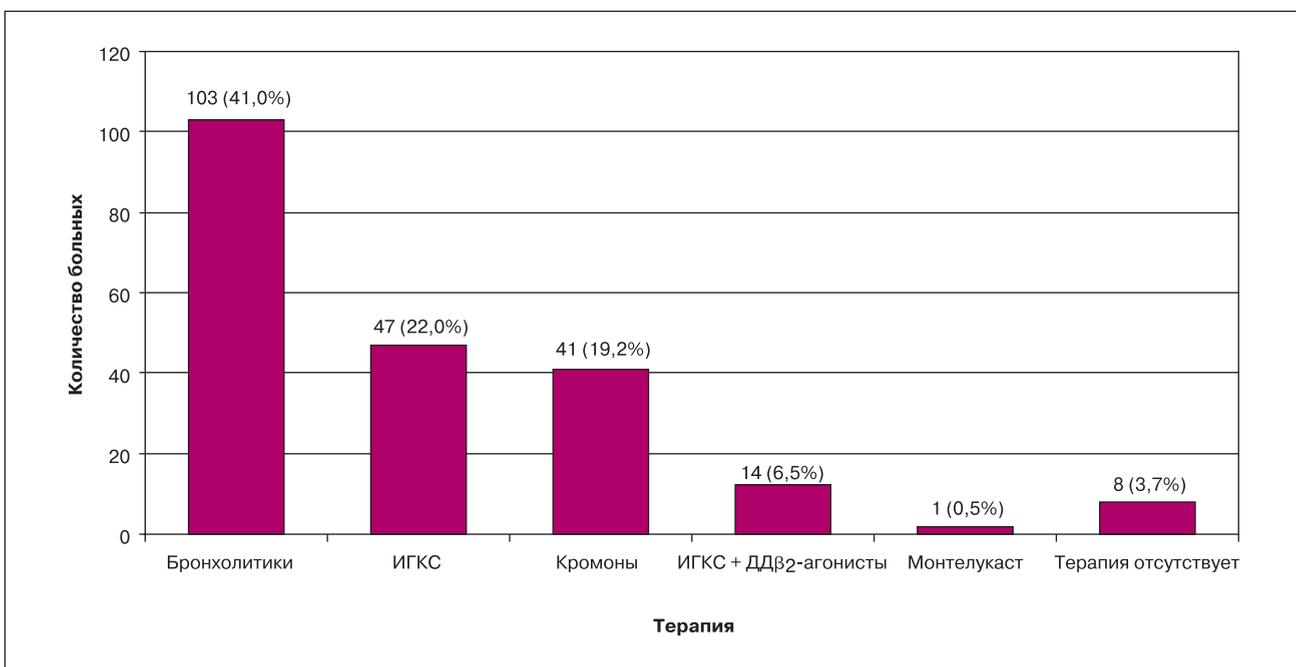
Таблица. Распределение пациентов по результатам АСТ-теста в зависимости от формы и периода бронхиальной астмы, длительности болезни, результатов ОФВ₁ и фармакотерапии

Контроль по АСТ-тесту (в баллах)	Форма БА		Период БА			Длительность БА				ОФВ ₁			Фармакотерапия				
	легкая	средне-тяжелая	ремиссия	нестойкая ремиссия	обострение	<5	5-10	11-15	>15	>80%	60-80%	<60%	бронхолитики	ИГКС	кромоны	ИГКС + ДДβ ₂ -агонисты	без терапии
Полный (25)	11	1	12	0	0	3	6	3	0	12	0	0	8	1	2		1
Хороший (20-24)	74	8	81	1	0	17	34	29	2	81	1	0	46	14	18	2	2
Отсутствует (< 20)	85	35	103	15	2	14	55	41	10	111	7	2	50	32	21	12	5

Примечание:

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; БА — бронхиальная астма; ДДβ₂-агонисты — длительно действующие β₂-агонисты.

Рис. 2. Терапия у обследованных пациентов





Почувствуй свободу от астмы

СЕРЕТИД™
сальметерол/флутиказона пропионат

Серетид обеспечивает
постоянное предотвращение
симптомов астмы и даёт возможность
пациентам жить полной жизнью¹⁻²

Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД (сальметерол/флутиказона пропионат) П № 011630/01 10.03.2006 (Мультидиск) П № 015937/01 26.10.2004 (ДАИ)
Лекарственная форма. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз. **Состав препарата.** Действующее вещество: сальметерола ксинафат, флутиказона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск). **Показания к применению.** Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИГКС; пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Способ применения и дозы.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляции.

Рекомендуемые дозы. Дозирующий аэрозольный ингалятор: Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. **Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ):** для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. **Мультидиск:** Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. **Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ):** максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. **Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. **Побочное действие.** Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм (в этом случае следует немедленно применить короткодействующий бронходилататор, отменить Серетид и начать, при наличии показаний, альтернативную терапию). **Предупреждения.** Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. **Применение при беременности и лактации.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Литература:

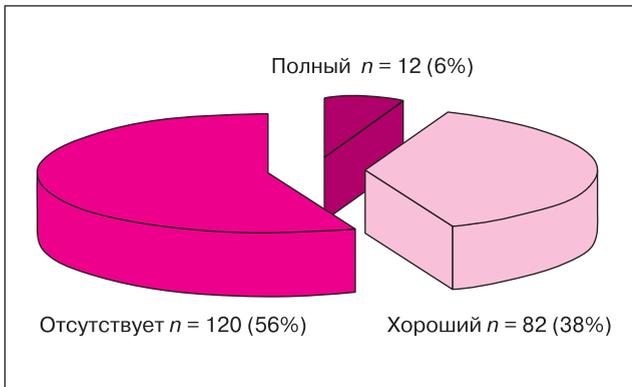
1. De Blic J et al. *Allergy* July 2007; 62(83): page 397. 2. Bracamonte T et al. *Clin Drug Invest* 2005; 25(1): 1-11. A/07/190 July 2007.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию GlaxoSmithKline по адресу:
Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес Парк "Крылатские Холмы",
тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

Дата выпуска: май 2008



Рис. 3. Уровень контроля над бронхиальной астмой по результатам АСТ-теста у обследованных больных



циентов с хорошим контролем бронхиальной астмы по АСТ-тесту обращает на себя внимание также практически полное совпадение оценки состояния болезни врачом — «ремиссия», определенная у 81 пациента, и субъективной оценки состояния самим больным с помощью АСТ-теста. Лишь у одного пациента с хорошим контролем врачом была определена нестойкая ремиссия болезни. Длительность бронхиальной астмы в этой группе различна. Показатель ОФВ₁ у 81 подростка составлял более 80% от должного значения. Среди пациентов, у которых по данным АСТ-теста астма имела неконтролируемое течение, 30% составляли больные со средней формой болезни. В этой группе отмечается самый высокий процент расхождений оценки бронхиальной астмы врачом и пациентом. По мнению врача, у 104 пациентов из этой группы бронхиальная астма находилась в фазе ремиссии. Как правило, понятия «ремиссия», «нестойкая ремиссия» и «обострение» болезни включают оценку состояния пациента на момент медицинского осмотра, и основываются на данных

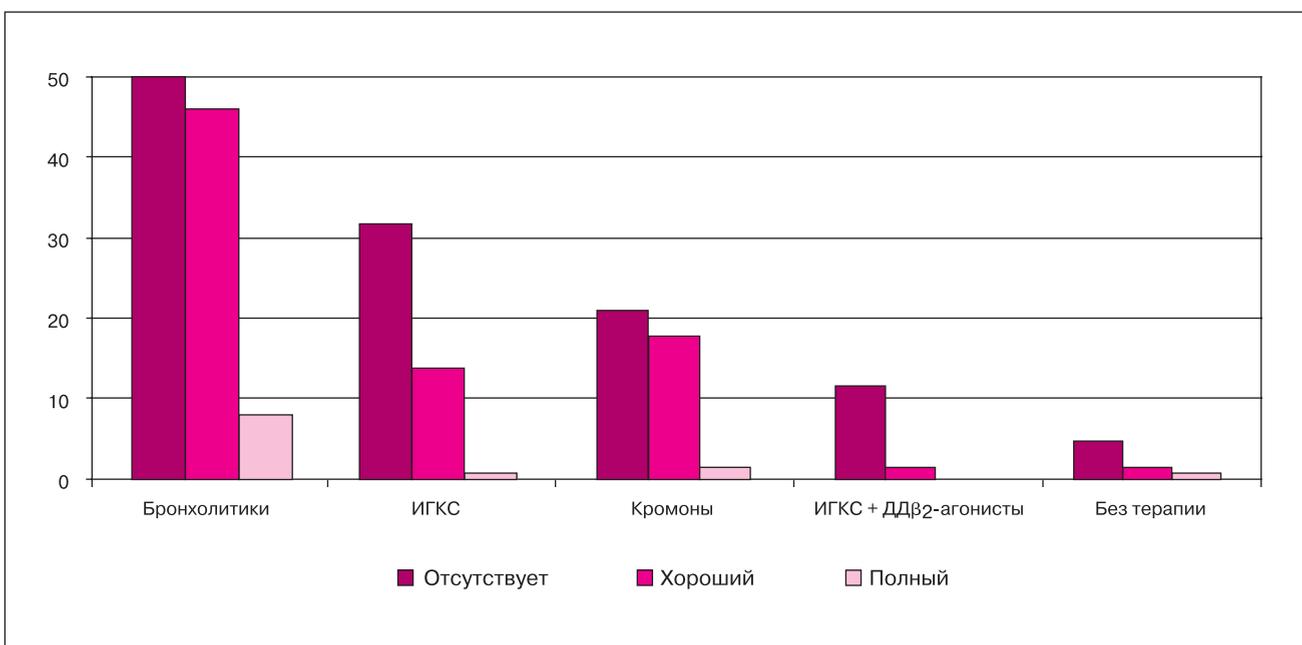
анамнеза, физикального и функционального обследований. В этом отношении оценка контроля БА с помощью АСТ-теста значительно более информативна, ибо охватывает 4-недельный период, учитывает дневные и ночные симптомы астмы, потребность в бронхолитических препаратах. Кроме того, АСТ-тест способствует единству взглядов врача и пациента на контроль БА.

Был проведен анализ результатов АСТ-теста и объективных параметров контроля БА: ОФВ₁ и степени бронхиальной гиперреактивности. Было выявлено наличие статистически значимой корреляции между ОФВ₁ и АСТ-тестом ($R = 0,28, p < 0,05$) и между порогом бронхиальной гиперреактивности (ПК₂₀) и АСТ-тестом ($R = 0,24, p < 0,05$). Показатель АСТ-теста связан прежде всего с ОФВ₁ и с функциональными маркерами контроля БА. В ряде исследований была показана корреляция АСТ-теста и ОФВ₁ [4, 5]. Это очень важная связь, так как далеко не во всех медицинских учреждениях возможно проведение спирометрического исследования, а АСТ-тест не требует никакого дополнительного оборудования. Более того, в некоторых исследованиях была продемонстрирована большая чувствительность АСТ-теста в отношении контроля астмы, чем функциональное обследование легких [6]. Важным маркером воспаления при астме, тесно коррелирующим со степенью его выраженности, является бронхиальная гиперреактивность. Логично предположить, что она должна коррелировать с результатами АСТ-теста, что нашло подтверждение в нашем и других исследованиях [7].

На рис. 4 представлены результаты АСТ-теста в зависимости от получаемой пациентами фармакотерапии. Полученные результаты ясно свидетельствуют о неадекватности получаемой больными терапии и необходимости ее коррекции для большинства пациентов.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что более половины (56%) подростков, имеющих

Рис. 4. Фармакотерапия обследованных больных в разрезе степени контроля по АСТ-тесту



легкую форму бронхиальной астмы, отмечают неконтролируемое ее течение, не получают адекватной фармакотерапии и, соответственно, являются группой риска развития обострения бронхиальной астмы.

Результаты АСТ-теста коррелируют с функциональными показателями (ОФВ₁), а также степенью бронхиальной гиперреактивности, являющейся одним из важных маркеров аллергического воспаления в нижних дыхательных путях.

В идеале полный контроль над БА должен означать отсутствие не только симптомов болезни и нормальную функцию легких, но и отсутствие признаков воспаления в нижних дыхательных путях, ибо хорошо известно, что даже при отсутствии клинических симптомов воспаление слизистой бронхиального дерева может сохраняться и приводить к бронхиальной гиперреактивности [8, 9]. Воспалительные и структурные изменения бронхиальной стенки наблюдаются не только у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА, но и у больных с легкой формой болезни, у которых они отличаются лишь меньшей интенсивностью [9, 10]. У пациентов с легкой БА могут развиваться тяжелые обострения БА: 30–40% госпитализаций по поводу обострения БА приходится на долю пациентов с легкой БА [10]. В структуре БА легкая форма болезни занимает ведущее место: от 50 до 75% больных страдают легкой БА и, как правило, именно для этих пациентов характерна переоценка контроля своей БА, использование симптоматического лечения и отсутствие адекватной противовоспалительной терапии [10]. Следует отметить, что именно легкая форма болезни распространена среди подростков, страдающих БА. Подростки — это группа пациентов, традиционно испытывающая дефицит внимания со стороны исследователей и врачей, занимающихся лечением астмы. Причины

данного явления заключаются, во-первых, в бытующем мнении, что бронхиальная астма, начавшаяся в детском возрасте, имеет хороший прогноз и что большинство пациентов выздоравливают от астмы в пубертатном возрасте. Во-вторых, подростки — это пациенты, которые находятся в стадии перехода от педиатра к врачу, занимающемуся лечением взрослых, и в итоге не получающие полноценной лечебно-консультативной помощи. Наконец, особенности подросткового возраста, связанные с психологической неустойчивостью, отрицанием болезни, нежеланием постоянно получать лечение и, напротив, выраженным желанием «быть как все» приводят к низкой обращаемости этих пациентов к врачу. Однако в Великобритании с 1990 по 1992 г. смертность от астмы в возрасте 10–14 лет была в 3 раза выше, чем у 5–9-летних, а в возрастной группе 15–19 лет — в 6 раз выше, чем у 5–9-летних [11]. В Санкт-Петербурге в 1976–1998 гг. фатальные исходы от астмы также преобладали у лиц подросткового возраста. Наиболее критическим оказался возраст 11–15 лет [12].

Основываясь на результатах международных и отечественных исследований, следует отметить, что многие врачи и большинство пациентов склонны недооценивать тяжесть клинических проявлений бронхиальной астмы и переоценивать эффективность лечения. Результатом этого является неадекватная терапия болезни, неконтролируемое течение астмы, а стало быть, риск развития тяжелых обострений БА. Мы надеемся, что результаты данного исследования приведут к улучшению контроля БА у подростков, послужат стимулом для использования АСТ-теста в качестве инструмента контроля БА как для самих пациентов, так и для врачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B. et al. Clinical Management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V. 16. — P. 80.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. — М.: Атмосфера, 2007. — С. 103.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч. Медицинское освидетельствование подростков и призывников с бронхиальной астмой. Учебное пособие для врачей. — М. РМАПО, 2008. — С. 26.
4. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — № 113. — P. 59–65.
5. Schatz M., Sorkness C.A., Li J. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — № 117. — P. 549–556.
6. Schatz M., Mosen D., Kosinski M. et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home // *Am. J. Managed Care.* — 2007. — V. 13. — P. 661–667.
7. Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных // *Пульмонология.* — 2007. — № 5. — С. 27–31.
8. Hargreave F.E. et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine: measurement and clinical significance // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1981. — V. 68. — P. 347–355.
9. Shiba K. et al. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma // *Chest.* — 2002. — V. 122. — P. 1622–1626.
10. Dusser D. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation // *Allergy.* — 2007. — V. 62. — P. 591–604.
11. Price J.F. Issues in adolescent asthma: what are the needs? // *Thorax.* — 1996. — V. 51, Suppl. 1. — P. 13–17.
12. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года // *Аллергология.* — 1999. — № 1. — P. 19–26.

Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации



Дорогие друзья! Мы хотим предложить Вашему вниманию 2 новых, на мой взгляд, очень актуальных приказа. Первый из них — об обеспечении отдыха, оздоровления и занятости детей в ближайшие годы; второй — о диспансеризации детей-сирот. По всем вопросам и за разъяснениями обращайтесь в наш департамент.

Ведущая рубрики:
заместитель директора Департамента
медико-социальных проблем семьи, материнства
и детства Минздравсоцразвития РФ
О.В. Чумакова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ
29 апреля 2008 г.
№ 203

Об обеспечении отдыха, оздоровления и занятости детей в 2008–2010 годах

104

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 5 марта 2008 г. № 148 «Об обеспечении отдыха, оздоровления и занятости детей в 2008–2010 годах» п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить схему отчета об обеспечении отдыха, оздоровления и занятости детей в 2008–2010 годах согласно приложению.
2. Рекомендовать руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации и органов социальной защиты населения субъектов Российской Федерации.
 - 2.1. Подготовить и представить в Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации в соответствии со схемой отчета, утвержденной настоящим приказом, отчеты по итогам обеспечения отдыха, оздоровления и занятости детей в 2008 году к 1 октября 2008 г., в 2009 году — к 1 октября 2009 г., в 2010 году — к 1 октября 2010 г.
 - 2.2. Обеспечить:
 - координацию работы по обеспечению отдыха, оздоровления и занятости детей, обратив особое внимание на детей, находящихся в трудной жизненной ситуации;
 - без взимания платы за своевременное и качественное проведение медицинских осмотров работников, направляемых на работу в организации отдыха и оздоровления детей, а также медицинских осмотров несовершеннолетних при оформлении их временной занятости в летний период;
 - подготовку всех категорий работников, направляемых на работу в организации отдыха и оздоровления детей, по вопросам охраны здоровья детей в данных организациях;
 - подбор квалифицированного медицинского персонала, имеющего опыт работы с детьми и подростками в организациях отдыха и оздоровления детей, используя договорную форму приема на работу;
 - оснащение медицинских кабинетов организаций отдыха и оздоровления детей необходимым медицинским оборудованием и лекарственными препаратами;
 - направление в организации отдыха и оздоровления детей, прошедших обязательную санацию хронических очагов инфекции, а также дегельминтизацию.
 - 2.3. Оказывать организациям отдыха и оздоровления детей независимо от организационно-правовых форм и форм собственности, а также администрациям предприятий, учреждений и организаций, на балансе которых находятся организации отдыха и оздоровления детей, организационно-методическую помощь в подготовке и проведении отдыха, оздоровления и занятости детей.

- 2.4. Обратить особое внимание на недопустимость сокращения сети оздоровительных и санаторно-курортных организаций, а также продолжительности смен в организациях отдыха и оздоровления детей.
- 2.5. Довести до сведения руководителей и медицинских работников организаций отдыха и оздоровления детей порядок представления информации о каждом случае инфекционного заболевания, пищевого отравления среди детей в органы управления здравоохранением субъектов Российской Федерации в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 31 мая 2005 г. № 376 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера».
- 2.6. Использовать базу лечебно-профилактических и санаторно-курортных организаций, учреждений социального обслуживания населения для организации отдыха, оздоровления и занятости детей.
3. Рекомендовать медицинским работникам организаций отдыха детей и их оздоровления.
 - 3.1. Осуществлять постоянный контроль за работой пищеблоков, организацией питания, физическим воспитанием и закаливанием детей, соблюдением физиологических норм нагрузки при проведении спортивных соревнований и трудовой деятельности.
 - 3.2. Проводить работу по гигиеническому воспитанию детей, профилактике наркомании и табакокурения, привитию им навыков здорового образа жизни.
 - 3.3. Обеспечивать проведение оздоровительных мероприятий с учетом состояния здоровья детей.
4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на директора Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства О.В. Шарапову.

Министр
Т.А. Голикова

105

ПРИЛОЖЕНИЕ к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 апреля 2008 г. № 203

СХЕМА ОТЧЕТА ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ОТДЫХА, ОЗДОРОВЛЕНИЯ И ЗАНЯТОСТИ ДЕТЕЙ В 2008–2010 ГОДАХ

1. Количество организаций отдыха и оздоровления детей (загородные стационарные детские оздоровительные лагеря, лагеря с дневным пребыванием, санаторные оздоровительные лагеря, профильные лагеря, лагеря труда и отдыха и др.).
2. Количество детей, получивших различные формы оздоровления, в том числе на базе санаториев и лечебно-профилактических учреждений (по отдельным категориям детей: дети-инвалиды, дети, воспитывающиеся в интернатных учреждениях всех ведомств, дети из неблагополучных семей, дети медицинских работников).
3. Указать новые организационные формы оздоровительной работы.
4. Организация питания, физического воспитания и закаливания детей.
5. Укомплектованность медицинскими кадрами, оснащенность медицинских кабинетов оборудованием, обеспеченность медикаментами.
6. Заболеваемость, травмы, несчастные случаи и др.
7. Эффективность оздоровительной работы по типам оздоровительных организаций.

Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

21 апреля 2008 г.

№ 183н

О проведении в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей

106

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2007 г. № 945 «О порядке предоставления в 2008–2010 годах субсидий из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на проведение диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2008, № 1, ст. 11) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить:

- по согласованию с Министерством образования и науки Российской Федерации Порядок проведения в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, согласно приложению № 1;
- учетную форму № 030-Д/с/08-10 «Карта диспансеризации в 2008–2010 годах находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей» согласно приложению № 2;
- отчетную форму № 030-Д/эс/08-10 «Диспансеризация в 2008–2010 годах находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей» согласно приложению № 3;
- форму плана-графика проведения в субъекте Российской Федерации в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, согласно приложению № 4.

2. Рекомендовать руководителям органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации:

- определить государственные (муниципальные) учреждения здравоохранения, имеющие лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по специальностям: «педиатрия», «неврология», «офтальмология», «детская хирургия», «психиатрия», «оториноларингология», «акушерство и гинекология», «стоматология детская», «травматология и ортопедия», «детская урология — андрология», «детская эндокринология», «лабораторная диагностика», «функциональная диагностика», «ультразвуковая диагностика», для проведения в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. В случае отсутствия у государственного (муниципального) учреждения здравоохранения, обеспечивающего проведение диспансеризации, лицензии на медицинскую деятельность по отдельным видам работ (услуг), необходимым для проведения диспансеризации в полном объеме, определить учреждения здравоохранения, имеющие лицензию на требуемые виды работ (услуг), для заключения между указанными учреждениями здравоохранения договора о привлечении соответствующих медицинских работников к проведению диспансеризации. В случае отсутствия на территории субъекта Российской Федерации учреждений здравоохранения, имеющих лицензии на осуществление работ и услуг по оказанию медицинской помощи по вышеперечисленным специальностям, вопрос может быть урегулирован путем заключения гражданско-правового договора с учреждением здравоохранения, расположенным на территории другого субъекта Российской Федерации, имеющим лицензию на осуществление соответствующего вида медицинской деятельности;

- довести до сведения территориальных фондов обязательного медицинского страхования и руководителей государственных (муниципальных) учреждений здравоохранения, обеспечивающих проведение диспансеризации:
 - план-график проведения диспансеризации в субъекте Российской Федерации в 2008–2010 годах находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, утвержденный настоящим приказом;
 - списки детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, подлежащих диспансеризации в 2008–2010 годах, с указанием даты их рождения;
 - обеспечить осуществление в электронном виде мониторинга состояния здоровья и проведенных лечебно-оздоровительных и (или) корригирующих мероприятий находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей;
 - организовать передачу в Центр мониторинга диспансеризации детского населения Российской Федерации, созданный на базе ФГУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологии», информации о проведенной в 2008–2010 годах диспансеризации детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в формате и сроки, установленные Федеральным агентством по высокотехнологичной медицинской помощи;
 - обеспечить представление в Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации ежегодно, в срок до 20 января, отчетов о проведении в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в соответствии с отчетной формой № 030-Д/эс/08-10, утвержденной настоящим приказом.
3. Федеральному агентству по высокотехнологичной медицинской помощи:
- разработать программное обеспечение для формирования и ведения баз данных мониторинга состояния здоровья и проведенных лечебно-оздоровительных и (или) корригирующих мероприятий находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей;
 - определить учреждение, ответственное за ведение федеральной базы диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей.
4. Департаменту медико-социальных проблем семьи, материнства и детства (О.В. Шарапова) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
- давать необходимые разъяснения по вопросам, связанным с организацией и проведением в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей;
 - проводить ежегодно, в срок до 1 апреля, анализ результатов проведенной в 2008–2010 годах диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей.
5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.С. Белова.

**Министр
Т.А. Голикова**

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 апреля 2008 г. № 183н

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ В 2008–2010 ГОДАХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАХОДЯЩИХСЯ В СТАЦИОНАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ДЕТЕЙ-СИРОТ И ДЕТЕЙ, ОСТАВШИХСЯ БЕЗ ПОПЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ

1. Настоящий Порядок регулирует вопросы, связанные с проведением в 2008–2010 годах государственными (муниципальными) учреждениями здравоохранения (далее — учреждения здравоохранения) диспансеризации находящихся в стационарных учреждениях систем здравоохранения, социальной защиты и образования* детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей (далее — диспансеризация детей).

* Дома ребенка, детские дома, детские дома-школы, школы-интернаты для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, специальные (коррекционные) детские дома для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с отклонениями в развитии, специальные (коррекционные) школы-интернаты для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с отклонениями в развитии, общеобразовательные школы-интернаты, специальные (коррекционные) общеобразовательные школы-интернаты, санаторные школы-интернаты, детские дома-интернаты для умственно отсталых детей, детские дома-интернаты для детей с физическими недостатками, специализированные учреждения для несовершеннолетних, нуждающихся в социальной реабилитации, другие аналогичные учреждения.

2. Диспансеризация детей направлена на раннее выявление и профилактику заболеваний, в том числе социально значимых.
3. Диспансеризация детей проводится врачами-специалистами с использованием установленных лабораторных и функциональных исследований** в следующем объеме:
 - а) осмотр врачами-специалистами детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей:
 - в возрасте от 0 до 4-х лет включительно:
 - педиатром,
 - неврологом,
 - офтальмологом,
 - детским-хирургом,
 - оториноларингологом,
 - акушером-гинекологом,
 - детским-стоматологом,
 - ортопедом-травматологом,
 - психиатром (с 3-х лет);
 - в возрасте от 5 до 17 лет включительно:
 - педиатром,
 - неврологом,
 - офтальмологом,
 - детским хирургом,
 - оториноларингологом,
 - акушером-гинекологом,
 - детским урологом-андрологом,
 - детским стоматологом,
 - детским эндокринологом,
 - ортопедом-травматологом,
 - психиатром;
 - б) проведение лабораторных и функциональных исследований*** детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей:
 - клинический анализ крови,
 - клинический анализ мочи,
 - электрокардиография,
 - ультразвуковое исследование (сердца, почек, печени и желчного пузыря, тазобедренных суставов для детей первого года жизни).
4. В случае отсутствия в учреждении здравоохранения:
 - врача, имеющего специальность «детская урология — андрология», диспансеризация детей может быть осуществлена врачом, имеющим специальность «детская хирургия» или «урология» и прошедшим повышение квалификации в объеме не менее 72 часов по вопросам «детская урология — андрология»;
 - врача, имеющего специальность «стоматология детская», диспансеризация детей может быть осуществлена врачом, имеющим специальность «стоматология» и прошедшим повышение квалификации в объеме не менее 72 часов по вопросу «стоматология детская»;
 - врача, имеющего специальность «детская эндокринология», диспансеризация детей может быть осуществлена врачом, имеющим специальность «эндокринология» и прошедшим повышение квалификации в объеме не менее 72 часов по вопросам «детская эндокринология».
 При этом учреждение здравоохранения должно иметь лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по специальностям: «детская хирургия», «урология», «стоматология», «эндокринология».
5. Результаты диспансеризации детей вносятся врачами-специалистами, принимающими участие в диспансеризации детей, в медицинскую карту ребенка для дошкольных образовательных учреждений, общеобразовательных учреждений, образовательных учреждений начального профессионального и среднего профессионального образования, детских домов и школ-интернатов, медицинскую карту ребенка, воспитывающегося в доме ребенка, а также карту диспансеризации в 2008–2010 годах находящихся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, форма которой предусмотрена приложением № 2.

** При проведении диспансеризации детей могут быть использованы результаты предыдущих медицинских осмотров и лабораторно-диагностических исследований, если давность их не превышает 3 месяцев с момента исследования.

*** При проведении диспансеризации детей учитываются проведенные лабораторно-диагностические, функциональные и другие исследования во время стационарного обследования.

6. Врач-педиатр учреждения здравоохранения, проводившего диспансеризацию детей, с учетом заключений врачей-специалистов и результатов проведенных лабораторных и функциональных исследований выносит заключения о состоянии здоровья прошедших диспансеризацию детей, распределяет их по группам здоровья и дает рекомендации по дополнительному обследованию**** для уточнения диагноза и (или) по дальнейшему лечению.
7. Учреждение здравоохранения, проводившее диспансеризацию детей, передает заполненные карты диспансеризации в 2008–2010 годах находящиеся в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с результатами лабораторных и функциональных исследований в стационарное учреждение, где воспитываются дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей, для дальнейшего динамического наблюдения и формирования сводных сведений о состоянии их здоровья.
8. На основании сведений о результатах проведения диспансеризации детей врач-педиатр, осуществляющий динамическое наблюдение за состоянием здоровья ребенка, определяет индивидуальную программу профилактических мероприятий, необходимый объем дополнительного обследования, направляет на дальнейшее лечение (амбулаторное, стационарное, восстановительное) и осуществляет диспансерное наблюдение за ребенком.
При установлении у ребенка заболевания, требующего оказания высокотехнологичной медицинской помощи, его медицинская документация в установленном порядке направляется в орган управления здравоохранением субъекта Российской Федерации для решения вопроса об оказании ему высокотехнологичной медицинской помощи.
9. Организация диспансеризации детей в учреждении здравоохранения осуществляется структурным подразделением этого учреждения, на которое руководителем учреждения здравоохранения возложены данные функции, и включает:
 - учет прошедших диспансеризацию детей в порядке, определяемом Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации;
 - ведение реестров счетов для оплаты расходов по проведению диспансеризации детей и их представление в территориальный фонд обязательного медицинского страхования в порядке, определяемом Федеральным фондом обязательного медицинского страхования.
10. Контроль за организацией проведения диспансеризации детей осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 апреля 2008 г. № 183н

КАРТА ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ В 2008–2010 ГОДАХ НАХОДЯЩИХСЯ В СТАЦИОНАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ДЕТЕЙ-СИРОТ И ДЕТЕЙ, ОСТАВШИХСЯ БЕЗ ПОПЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ

Код формы по ОКУД _____
Код стационарного учреждения по ОКПО _____

Медицинская документация
Учетная форма № 030-Д/с/08-10
Утверждена Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 апреля 2008 г. № 183н

1. _____ № _____
(наименование стационарного учреждения)

- 1.1. Прежнее наименование (в случае его изменения)
 - 1.2. Ведомственная принадлежность: органы здравоохранения, образования, соцзащиты (нужное подчеркнуть)
 - 1.3. Профиль:
 - 1.4. Адрес:
- _____

**** Дополнительное обследование детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях с целью установления диагноза и (или) проведения соответствующего лечения не входит в объем диспансеризации детей.

2. Фамилия, имя, отчество:
3. Пол: муж./жен. (нужное подчеркнуть)
4. Дата рождения: _____
5. Страховой полис: серия _____ № _____ Страховая компания: _____
6. Категория учета в тяжелой жизненной ситуации: _____
7. Дата поступления в учреждение постоянного пребывания: _____
8. Выбыл: умер, выбыл по возрасту, усыновлен, переведен в другое учреждение, другое (нужное подчеркнуть).
9. Отсутствует на момент проведения диспансеризации: на учебе, в бегах, в санатории, другое (нужное подчеркнуть).
10. Дата обследования: _____
11. _____

(наименование государственного или муниципального учреждения здравоохранения, проводившего диспансеризацию)

12. Оценка физического развития:
Для детей 0–4 лет: масса (кг) _____; рост (см) _____; окружность головы (см) _____.

Для детей 5–17 лет включительно: масса (кг) _____; рост (см) _____; нормальное, отклонение (дефицит массы тела, избыток массы тела, низкий рост, высокий рост — нужное подчеркнуть).
13. Оценка психического развития (состояния):
Для детей 0–4 лет: познавательная функция (возраст развития) _____; моторная функция (возраст развития) _____; эмоциональная и социальная (контакт с окружающим миром) функции (возраст развития) _____; предречевое и речевое развитие (возраст развития) _____.

110

Для детей 5–17 лет:

- 13.1. Психомоторная сфера: (норма, отклонение) (нужное подчеркнуть).
- 13.2. Интеллект: (норма, отклонение) (нужное подчеркнуть).
- 13.3. Эмоционально-вегетативная сфера: (норма, отклонение) (нужное подчеркнуть).
14. Оценка полового развития (с 10 лет):
Половая формула мальчика: P _____ Ax _____ Fa _____;
Половая формула девочки: P _____ Ma _____ Ax _____ Me _____;
характеристика менструальной функции:
menarhe (лет, месяцев) _____
menses (характеристика): регулярные, нерегулярные, обильные, скудные (нужное подчеркнуть).
15. Состояние здоровья до проведения настоящего диспансерного обследования:
 - 15.1. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 - 15.1.1. Дообследование (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.1.2. Лечение (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.2. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 - 15.2.1. Дообследование (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.2.2. Лечение (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.3. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 - 15.3.1. Дообследование (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.3.2. Лечение (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.4. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 - 15.4.1. Дообследование (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.4.2. Лечение (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.5. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 - 15.5.1. Дообследование (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
 - 15.5.2. Лечение (по результатам прошлой диспансеризации) было назначено: да, нет (нужное подчеркнуть); если «да»: выполнено, начато, не проведено (нужное подчеркнуть).
16. Состояние здоровья по результатам проведения настоящего диспансерного обследования:
 - 16.1. Практически здоров _____

- 16.2. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 (а) функциональные отклонения, хроническое заболевание; (б) диагноз предварительный или уточненный; (в) диспансерный учет: состоял ранее или взят впервые (нужное подчеркнуть);
- 16.2.1. Проведены лечебно-оздоровительные и реабилитационные мероприятия в связи с заболеванием: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.2.2. Оказаны высокотехнологичные виды медицинской помощи (далее — ВМП) по итогам диспансеризации предыдущего года: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.2.3. Рекомендации по дальнейшему лечению: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.2.4. ВМП рекомендованы: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.2.5. Рекомендации по дополнительному обследованию для уточнения диагноза: на окружном уровне, на областном / краевом / республиканском уровне, на федеральном уровне (нужное подчеркнуть).
- 16.3. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 (а) функциональные отклонения, хроническое заболевание; (б) диагноз предварительный или уточненный; (в) диспансерный учет: состоял ранее или взят впервые (нужное подчеркнуть);
- 16.3.1. Проведены лечебно-оздоровительные и реабилитационные мероприятия в связи с заболеванием: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.3.2. Оказаны ВМП по итогам диспансеризации предыдущего года: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.3.3. Рекомендации по дальнейшему лечению: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.3.4. ВМП рекомендованы: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.3.5. Рекомендации по дополнительному обследованию для уточнения диагноза: на окружном уровне, на областном / краевом / республиканском уровне, на федеральном уровне (нужное подчеркнуть).
- 16.4. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 (а) функциональные отклонения, хроническое заболевание; (б) диагноз предварительный или уточненный; (в) диспансерный учет: состоял ранее или взят впервые (нужное подчеркнуть);
- 16.4.1. Проведены лечебно-оздоровительные и реабилитационные мероприятия в связи с заболеванием: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.4.2. Оказаны ВМП по итогам диспансеризации предыдущего года: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.4.3. Рекомендации по дальнейшему лечению: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.4.4. ВМП рекомендованы: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.4.5. Рекомендации по дополнительному обследованию для уточнения диагноза: на окружном уровне, на областном / краевом / республиканском уровне, на федеральном уровне (нужное подчеркнуть).
- 16.5. Диагноз _____ (код по МКБ-10):
 (а) функциональные отклонения, хроническое заболевание; (б) диагноз предварительный или уточненный; (в) диспансерный учет: состоял ранее или взят впервые (нужное подчеркнуть);
- 16.5.1. Проведены лечебно-оздоровительные и реабилитационные мероприятия в связи с заболеванием: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).
- 16.5.2. Оказаны ВМП по итогам диспансеризации предыдущего года: да, нет (нужное подчеркнуть).
- 16.5.3. Рекомендации по дальнейшему лечению: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре

онаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).

16.5.4. ВМП рекомендованы: да, нет (нужное подчеркнуть).

16.5.5. Рекомендации по дополнительному обследованию для уточнения диагноза: на окружном уровне, на областном / краевом / республиканском уровне, на федеральном уровне (нужное подчеркнуть).

16.6. Диагноз _____ (код по МКБ-10):

(а) функциональные отклонения, хроническое заболевание; (б) диагноз предварительный или уточненный; (в) диспансерный учет: состоял ранее или взят впервые (нужное подчеркнуть);

16.6.1. Проведены лечебно-оздоровительные и реабилитационные мероприятия в связи с заболеванием: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).

16.6.2. Оказаны ВМП по итогам диспансеризации предыдущего года: да, нет (нужное подчеркнуть).

16.6.3. Рекомендации по дальнейшему лечению: нет; да: в условиях дома ребенка, в образовательном учреждении, в учреждении социальной защиты, в амбулаторно-поликлинической сети, в стационаре муниципального уровня, в стационаре автономного округа, в стационаре субъекта Российской Федерации, в стационаре федерального уровня, в санатории (нужное подчеркнуть).

16.6.4. ВМП рекомендованы: да, нет (нужное подчеркнуть).

16.6.5. Рекомендации по дополнительному обследованию для уточнения диагноза: на окружном уровне, на областном / краевом / республиканском уровне, на федеральном уровне (нужное подчеркнуть).

17. Инвалидность: с рождения, приобретенная (нужное подчеркнуть), установлена впервые (дата) _____, дата последнего освидетельствования _____.

18. Заболевания, обусловившие возникновение инвалидности:

(некоторые инфекционные и паразитарные, из них: туберкулез, сифилис, ВИЧ; новообразования; болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, из них СПИД; болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, из них: сахарный диабет; психические расстройства и расстройства поведения, в том числе умственная отсталость; болезни нервной системы, из них: церебральный паралич и др. паралитические синдромы; болезни глаза и его придаточного аппарата; болезни уха и сосцевидного отростка; болезни системы кровообращения; болезни органов дыхания, из них: астма, астматический статус; болезни органов пищеварения; болезни кожи и подкожной клетчатки; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; болезни мочеполовой системы; отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде; врожденные аномалии, из них: аномалии нервной системы, системы кровообращения, опорно-двигательного аппарата; последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин) (нужное подчеркнуть).

19. Виды нарушений в состоянии здоровья:

- умственные;
- другие психологические;
- языковые и речевые;
- слуховые и вестибулярные;
- зрительные;
- висцеральные и метаболические расстройства питания;
- двигательные;
- уродующие;
- общие и генерализованные (нужное подчеркнуть).

20. Индивидуальная программа реабилитации:

дата назначения: _____

выполнение: полностью, частично, начато, не выполнено (нужное подчеркнуть).

21. Группа здоровья: I, II, III, IV, V (нужное подчеркнуть).

22. Проведение профилактических прививок (нужное подчеркнуть):

- привит по возрасту;
- не привит по медицинским показаниям: полностью, частично;
- не привит по другим причинам: полностью, частично;
- нуждается в проведении вакцинации/ревакцинации:
 - БЦЖ — V; R1; R2.
 - Полиомиелит — V1, V2, V3; R1; R2; R3.
 - АКДС — V1, V2, V3. АДСМ, АДМ.
 - Корь — V; R.
 - Эпид. паротит — V; R.
 - Краснуха — V; R.
 - Гепатит В — V1, V2, V3.

4. Структура выявленной патологии:

№ п/п	Наименование заболеваний (по классам и отдельным нозологиям)	Код по МКБ-10	Всего зарегистрировано заболеваний	Удельный вес зарегистрированных заболеваний	Из числа зарегистрированных заболеваний выявлено впервые (из графы 4)	Удельный вес заболеваний (из числа впервые выявленных)	Расхождение диагнозов (из общего числа зарегистрированных заболеваний) до и после проведения диспансеризации (из графы 4)
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания, из них: туберкулез, ВИЧ, СПИД	A00-B99 A15-A19 B20-B24					
2.	Новообразования	C00-D48					
3.	Болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы	D50-D89					
4.	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, из них: сахарный диабет	E00-E90 E10-E14					
5.	Психические расстройства и расстройства поведения, из них: умственная отсталость	F00-F99 F70-F79					
6.	Болезни нервной системы, из них: церебральный паралич и другие паралитические синдромы	G00-G98 G80-G83					

114

7.	Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59					
8.	Болезни уха и сосцевидного отростка	H60-H95					
9.	Болезни системы кровообращения	I00-I99					
10.	Болезни органов дыхания, из них: астма, астматический статус	J00-J99 J45-J46					
11.	Болезни органов пищеварения	K00-K93					
12.	Болезни кожи и подкожной клетчатки	L00-L99					
13.	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	M00-M99					
14.	Болезни мочеполовой системы	N00-N99					
15.	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	P00-P96					
16.	Врожденные аномалии, из них: врожденные аномалии развития нервной системы, системы кровообращения, костно-мышечной системы	Q00-Q99 Q00-Q07 Q20-Q28 Q65-Q79					
17.	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	S00-T98					
18.	Прочие						
19.	Итого						

5. Из числа прошедших диспансеризацию детей-сирот:
- 5.1. Проведены лечебно-оздоровительные и реабилитационные мероприятия в связи с заболеванием
- в условиях дома ребенка,
 - в образовательном учреждении,
 - в учреждении социальной защиты,
 - в амбулаторно-поликлинической сети,
 - в стационаре муниципального уровня,
 - в стационаре автономного округа,
 - в стационаре субъекта Российской Федерации,
 - в стационаре федерального уровня,
 - в санатории.
- 5.2. Рекомендации по дальнейшему лечению
- в условиях дома ребенка,
 - в образовательном учреждении,
 - в учреждении социальной защиты,
 - в амбулаторно-поликлинической сети,
 - в стационаре муниципального уровня,
 - в стационаре автономного округа,
 - в стационаре субъекта Российской Федерации,
 - в стационаре федерального уровня,
 - в санатории.
6. Высокотехнологичные виды медицинской помощи:
- 6.1. Рекомендованы _____;
(число детей-сирот)
- 6.2. Оказаны (по итогам диспансеризации предыдущего года) _____.
(число детей-сирот)
7. Рекомендуется дополнительное обследование (из числа прошедших диспансеризацию детей-сирот):

Нуждаются в дополнительном обследовании							
всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансериза- цию детей- сирот (%)	окружной уровень		на областном / краевом/ республиканском уровне		на федеральном уровне	
		всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)	всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)	всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)

8. Число детей-инвалидов из числа прошедших диспансеризацию детей-сирот

Инвалидность							
установлена до проведения настоящей диспансеризации				установлена впервые в 2008 г.		всего детей- инвалидов (человек)	процент инвалидов от общего количества осмотренных детей-сирот (%)
с рождения		приобретенная		всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)		
всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)	всего (человек)	процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)				

9. Выполнение индивидуальных программ реабилитации (ИПР) детей-инвалидов:

Назначено ИПР	ИПР выполнена полностью		ИПР выполнена частично		ИПР начата		ИПР не выполнена	
	всего (человек)	процент от назначенного (%)	всего (человек)	процент от назначенного (%)	всего (человек)	процент от назначенного (%)	всего (человек)	процент от назначенного (%)

9.1. Поименный список детей-инвалидов с невыполненной ИПР:

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Дата рождения	Дата осмотра	Наименование стационарного учреждения постоянного пребывания ребенка

10. Охват профилактическими прививками детей-сирот:

Всего привито по календарному плану (человек)	Не привиты по медицинским показаниям		Не привиты по другим причинам	
	полностью (человек)	частично (человек)	полностью (человек)	частично (человек)

11. Распределение детей-сирот по группам здоровья:

	I	II	III	IV	V
Всего (человек)					
Процент от общего числа прошедших диспансеризацию детей-сирот (%)					

Руководитель стационарного учреждения _____ (подпись) _____ (Ф.И.О.)

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 21 апреля 2008 г. № 183н

**ПЛАН-ГРАФИК ПРОВЕДЕНИЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ В СУБЪЕКТЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В 2008–2010 ГОДАХ НАХОДЯЩИХСЯ В СТАЦИОНАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ДЕТЕЙ-СИРОТ И ДЕТЕЙ,
ОСТАВШИХСЯ БЕЗ ПОПЕЧЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ¹**

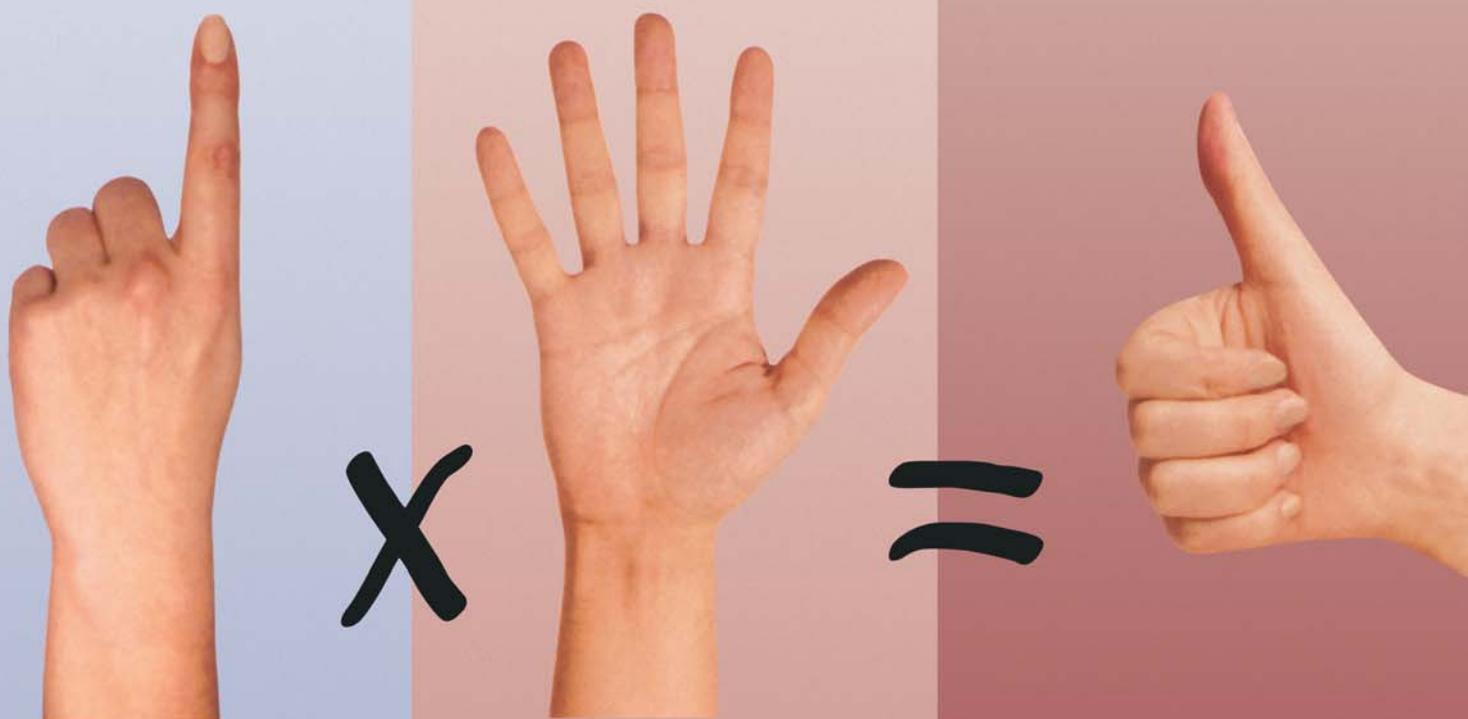
№ п/п	Наименование стационарного учреждения	Численность детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, подлежащих диспансеризации	Срок проведения диспансеризации, месяц	Наименование государственного (муниципального) учреждения здравоохранения, проводящего диспансеризацию
1	2	3	4	5
	Итого за январь		X	X
	Итого за февраль		X	X
	Итого за март		X	X
	Всего за год		X	X
	Итого за год (гр. 3 + гр. 4)		X	X

¹ План-график проведения диспансеризации в субъекте Российской Федерации утверждается на текущий финансовый год.

ЦЕДЕКС®

цефтибутен

Пролонгированный пероральный цефалоспориновый
антибиотик III поколения



5 дней

Краткая информация о препарате Цедекс® (цефтибутен). Пролонгированный пероральный цефалоспориин III поколения. Внимание! Полную информацию о препарате Цедекс смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: капсулы 400 мг; порошок для приготовления суспензии 36 мг/мл для приема внутрь. **Показания:** лечение инфекций верхних дыхательных путей у взрослых и детей, инфекций нижних дыхательных путей у взрослых, инфекций мочевых путей у взрослых и детей, лечение энтерита и гастроэнтерита, вызванных *Salmonella*, *Shigella* и *E. coli*, у детей. **Противопоказания:** аллергия на цефалоспорины или любой компонент препарата. Возраст до 6 месяцев. **С осторожностью** применять у пациентов с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом в анамнезе. Исключительно осторожно применять больным с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины. **Терапию** у взрослых рекомендовано проводить в дозе 400 мг/сут (при внебольничной пневмонии может применяться 200 мг x 2 р/сут), при нарушении функции почек требуется коррекция дозировки и частоты приема препарата в соответствии со снижением клиренса креатинина; у детей рекомендованная доза составляет 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут), кратность приема определяется заболеванием. Детям с массой тела более 45 кг или в возрасте более 10 лет может быть назначена рекомендованная доза для взрослых. Суспензию Цедекса можно принимать за 1-2 ч до или после еды. Инструкцию по приготовлению суспензии смотри в инструкции по медицинскому применению. **Побочные явления:** большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи и отмечаются редко или очень редко – желудочно-кишечные расстройства, в т.ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови. Нежелательные явления, свойственные всем цефалоспорином – суперинфекция, аллергические реакции, выраженные диарея и колит, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения, дисфункция почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение, повышение уровня билирубина в плазме крови, положительная проба Кумбса, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз. Примерно у 5% больных с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реактивность на цефалоспорины.

Шеринг-Плау Централ Ист АГ

Адрес: 119049, Москва,
ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2.
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

Для медицинских специалистов
SP-PR-CED-01-01/08

Экспериментальная и клиническая фармакология селективного кишечного антибиотика рифаксими́на

СОЛВЕЙ ФАРМА ПОПОЛНЯЕТ ПОРТФОЛИО ПРЕПАРАТОМ АЛЬФА НОРМИКС (РИФАКСИМИН) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ. АЛЬФА НОРМИКС ЯВЛЯЕТСЯ НЕСИСТЕМНЫМ АНТИБИОТИКОМ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ПОКАЗАН К ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ ДИАРЕЕ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ, СИНДРОМЕ ИЗБЫТОЧНОГО РОСТА МИКРООРГАНИЗМОВ В КИШЕЧНИКЕ, ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, СИМПТОМАТИЧЕСКОМ НЕОСЛОЖНЕННОМ ДИВЕРТИКУЛЕЗНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ КИШЕЧНИКА, А ТАКЖЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ. ПЕРВЫЕ ПОСТАВКИ ПРЕПАРАТА В РОССИЮ ЗАПЛАНИРОВАНЫ С МАРТА 2008 Г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РИФАКСИМИН, ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ, КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ.

120

В структуре заболеваемости и смертности в мире лидируют инфекционные заболевания. Невозможно надежно защитить здоровье населения без решения проблемы инфекционных заболеваний, наблюдаемых в мире повсеместно. В период расширения авиационных коммуникаций и международной торговли возбудители инфекций ежедневно пересекают границы с зараженными людьми, животными, насекомыми, торговыми грузами и продуктами питания. С момента своего открытия антибиотики полностью изменили взгляд на инфекционные заболевания. На сегодняшний день применение антибиотиков на фоне развития санитарии, жилищного хозяйства, пищевой промышленности и повсеместного внедрения программ вакцинации привело к резкому снижению частоты некоторых инфекций, которые когда-то уносили жизни целых популяций.

Тем не менее появление новых патогенных микроорганизмов, повышение микробной резистентности, появление заболеваний, снижающих защитные силы организма человека, повысили потребность в эффективных и безопасных противомикробных средствах [3]. Данные препараты занимают важное место и при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4–6]. Показания к применению антибиотиков в гастроэнтерологии можно условно разделить на три группы [5].

- ◆ Инфекции ЖКТ (бактериальная диарея, холангит, дивертикулит и др.).
- ◆ Поражения ЖКТ, не являющиеся классическими инфекционными заболеваниями, но протекающие с участием возбудителей инфекций (*Helicobacter pylori*-ассоциированные пептические язвы, болезнь Уиппла, воспалительные заболевания кишечника и др.).
- ◆ Антибиотикопрофилактика перед манипуляциями на ЖКТ. В целом, кишечные инфекции являются самокупирующимися заболеваниями, при которых необходимо только адекватное восполнение потерь жидкости и электролитов [7]. Тем не менее, противомикробная терапия может принести пользу у пациентов с диареей, вызванной некоторыми бак-

териями и простейшими [8]. В определенных условиях специфическая противомикробная терапия может снизить заболеваемость и смертность от кишечных инфекций или предупредить развитие осложнений, однако назначая такую терапию важно помнить о ее ограничениях [9]. Основания для назначения противомикробных препаратов при кишечных инфекциях перечислены в табл. 1.

Быстрое увеличение количества новых антибиотиков затрудняет их выбор. При назначении антибиотикотерапии необходимы выделение возбудителя и определение спектра его чувствительности, кроме того, следует учитывать локализацию инфекции в организме, противомикробный спектр препарата и его фармакокинетические свойства, а также взаимодействие с другими препаратами, токсические свойства и стоимость [5].

Анатомическая локализация инфекции ЖКТ определяет выбор противомикробного препарата и путь введения. Например, пероральное назначение плоховсасывающихся антибиотиков оправдано при инфекциях, вызванных неинвазивными кишечными патогенными микроорганизмами [10]. Целесообразность создания высоких концентраций противомикробных препаратов в желчи при лечении холангитов остается не до конца доказанной, тем не менее принято считать, что препараты, выделяющиеся с желчью, более эффективны при данных инфекциях [11].

Пероральная терапия невсасывающимися противомикробными препаратами позволяет эффективно воздействовать на патогенные микроорганизмы в кишечнике при минимальном (по сравнению с антибиотиками системного действия) риске побочных действий [12]. При одинаковой эффективности (в плане влияния на возбудителя инфекции) препаратов системного действия и невсасывающихся антибиотиков последние более предпочтительны вследствие их более высокой безопасности и переносимости, особенно в таких группах пациентов, как дети, беременные, кормящие женщины и лица пожилого возраста, для которых побочные эффекты особенно нежелательны. Применение перораль-

Experimental and clinical pharmacology of Rifaximin selective enteric antibiotic

SOLVAY PHARMA EXPANDS ITS PRODUCT PORTFOLIO, BY LAUNCHING ALFA NORMIX (RIFAXIMIN) FOR THE TREATMENT OF THE GASTROENTERIC INFECTIONS. ALFA NORMIX IS A NON-SYSTEMIC BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTIC TO TREAT ACUTE GASTROENTERIC INFECTIONS AND IS PRESCRIBED FOR THE TRAVELERS, SUFFERING FROM DIARRHEA, THE OVERGROWTH OF MICROORGANISMS IN THE INTESTINAL TRACT, HEPATIC ENCEPHALOPATHY, SYMPTOMATIC UNCOMPLICATED DIVERTICULAR DISEASE OF THE SEGMENTED INTESTINE AND CHRONIC INFLAMMATION OF THE INTESTINAL TRACT, AS WELL AS TO PREVENT THE INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THE EVENT OF THE COLORECTAL SURGERIES. THE FIRST MEDICATION DELIVERIES TO RUSSIA ARE SCHEDULED FOR MARCH 2008.

KEY WORDS: RIFAXIMIN, INFECTIOUS DIARRHEA, ENTERIC INFECTIONS.

Таблица 1. Основания для назначения противомикробных препаратов при кишечных инфекциях [9]

- Уменьшение выраженности симптомов и продолжительности заболевания
- Предупреждение развития тяжелых осложнений
- Предупреждение летальных исходов
- Прекращение выделения возбудителя с фекалиями
- Предупреждение распространения инфекции

ных невсасывающихся препаратов только для лечения кишечных инфекций также позволяет уменьшить частоту развития общей резистентности микроорганизмов и расширить круг антибиотиков для лечения кишечных инфекций [12].

По сравнению с препаратами системного действия количество плоховсасывающихся противомикробных препаратов ограничено, причем практически все они представлены аминогликозидами. Пероральный ванкомицин, тейкопланин и бацитрацин применяют для лечения инфекций, вызванных *Clostridium difficile* [13–18]. Гликопептидный антибиотик рамoplanин разработали для лечения ассоциированной с *Clostridium difficile* диареи и энтерококковой инфекции, устойчивой к ванкомицину, у пациентов высокого риска [19–21]. Широко применяют паромомицин и неомицин, причем для расширения спектра действия последний часто сочетают с бацитрацином, высокоактивным против грамположительной флоры [22, 23]. Тем не менее, даже плоховсасывающиеся аминогликозиды не лишены нежелательных эффектов. Более того, существуют сообщения об ото- и нефротоксичности перорального неомицина, особенно у пациентов с почечной недостаточностью [24–27]. Действительно, у таких больных концентрация препарата может достигать токсического уровня, поскольку он выводится преимущественно почками [28]. Ототоксичность наблюдали и при местном (в форме ушных капель) назначении аминогликозидов [29].

Для расширения показаний к применению указанных препаратов в лабораториях Alfa Wassermann (Италия) синтези-

рован ряд производных рифампицина с улучшенными фармакокинетическими (отсутствие всасывания в ЖКТ) и фармакодинамическими (широкий спектр антибактериальной активности) свойствами [30]. Для дальнейшего изучения было выбрано вещество L/105 (4-дезоксидефамицин SV), которое впоследствии назвали рифаксимин (рис. 1).

Первоначально антибиотик начали применять в Италии, а в дальнейшем он появился и в других странах Европы. Рифаксимин (Альфа Нормикс) также лицензирован в некоторых Северо-Африканских, Азиатских странах и Мексике. Недавно препарат был одобрен Управлением по контролю за продуктами и медикаментами США (FDA) для лечения инфекционной диареи путешественника [31]. Настоящий обзор обобщает существующие в настоящее время данные о фармакологии и безопасности этого несистемного антибиотика.

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Антибактериальную активность *in vitro* оценивают, определяя минимальную подавляющую концентрацию (МПК) препарата против бактерий клинических штаммов и коллекций исходных культур. Следует отметить сложность интерпретации показателей МПК при отсутствии данных о концентрации препарата в ЖКТ. Тем не менее, вероятно, концентрация препарата в желаемом очаге воздействия, то есть в ЖКТ, значительно превышает указанные МПК. Например, содержание препарата в фекалиях после перорального приема варьирует от 4000 до 8000 мкг/г стула, что в 160–250 раз выше МПК90 для различных возбудителей кишечных инфекций [32, 33].

Несколько исследований *in vitro*, обобщенные в последних обзорах, продемонстрировали, что рифаксимин, подобно рифампицину, оказывает подавляющее действие на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии (рис. 2) [33–40]. Действие на широкий спектр энтеропатогенов подчеркивает клиническую эффективность этого антибиотика при инфекциях ЖКТ, а также функциональных и органических заболеваниях ЖКТ, в патогенезе которых важную роль играет кишечная флора [34–38].

Рис. 1. Химическая структура рифампицина, рифаксимиона и их вещества-предшественника — рифамицина SV. Эмпирическая формула рифаксимиона — $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$, регистрационный номер CAS (Реферативная служба по химии) — 80621-81-4, молекулярная масса 785,9 дальтон

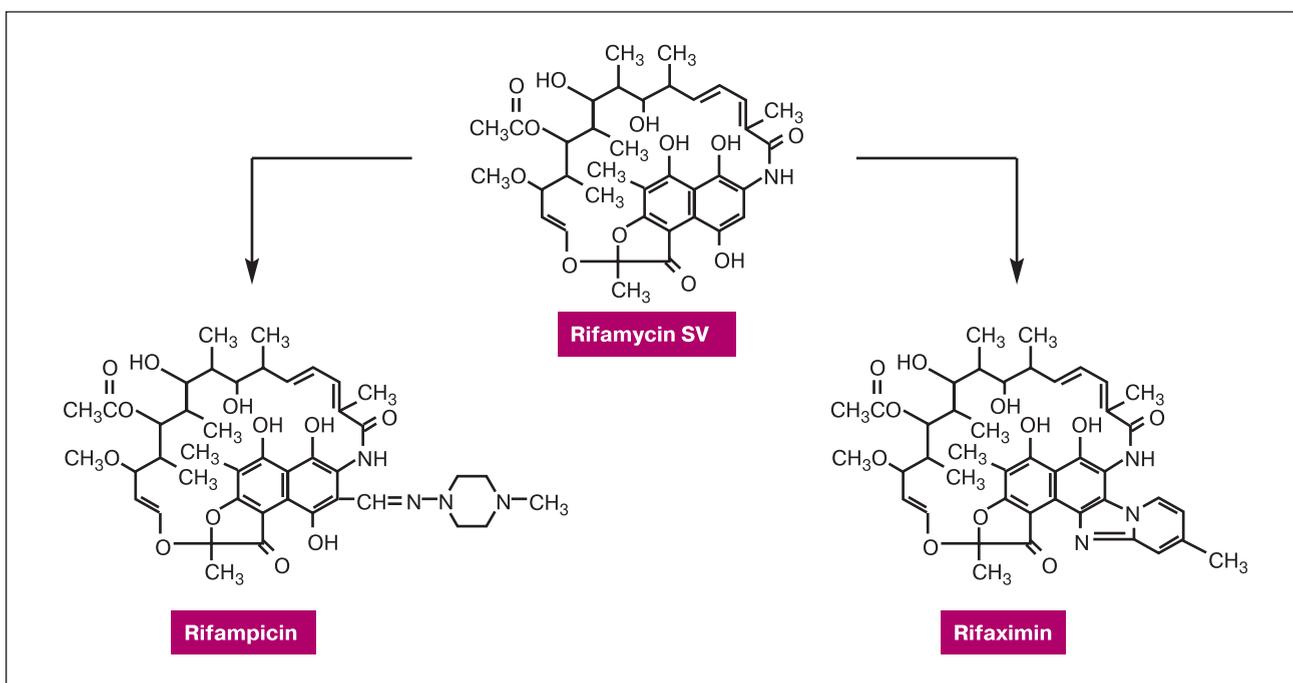
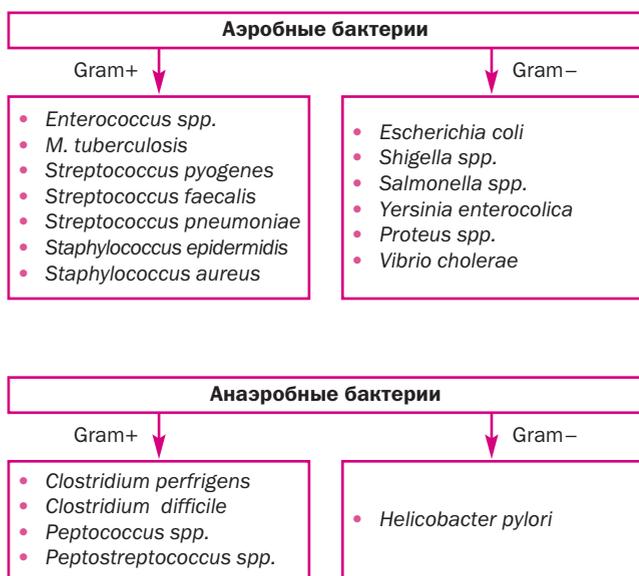


Рис. 2. Спектр противомикробного действия рифаксими́на

В ходе клинических испытаний были проанализированы *in vitro* 427 энтеропатогенов от больных с инфекционной диареей, причем рифаксимин был активен в отношении всех культур [41]. Во всех случаях МПК были существенно ниже концентраций рифаксими́на в фекалиях, достигнутых во время приема препарата [32].

В ходе микробиологических исследований также установлено, что и другие клинически значимые анаэробы, такие как *C. difficile* и *H. pylori*, очень чувствительны к этому антибиотику и что он действует и на *Vibrio cholerae* [42–48]. Лечение высокими дозами рифаксими́на (600 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней) было эффективно для устранения клинических симптомов и избавления от протозойной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с содержанием CD4-лимфоцитов ≥ 200 /мкл, общие и кишечные симптомы у которых были обусловлены *Cryptosporidium parvum* или *Blastocystis hominis* в ассоциации с энтеропатогенами [49]. В недавнем многоцентровом исследовании сообщалось о благоприятном действии антибиотика на протозойную инфекцию у пациентов с диареей путешественника [50]. Клиническое улучшение у больных с инфекцией, обусловленной *Cryptosporidium* (подтвержденной обнаружением возбудителя в фекалиях), на фоне приема рифаксими́на было значительно более выраженным, чем у пациентов, получавших плацебо.

Как и другие представители семейства рифамици́на, рифаксимин является специфическим ингибитором РНК-синтетазы (подавляет β -подгруппу ДНК-зависимой РНК-полимеразы) [51–54]. Самые последние исследования с применением

рентгеновской кристаллографии продемонстрировали, что антибиотики действуют путем удаления каталитических ионов магния из РНК-полимеразы бактерии, причем степень ингибирования фермента варьирует в зависимости от структурных особенностей рифамици́нов [55].

Развитие устойчивости к рифаксими́ну и рифампици́ну обеспечивают схожие механизмы (пошаговая перестройка хромосомы в области локализации гена ДНК-зависимой РНК-полимеразы) [56, 57]. Этот механизм отличается от плазмид-опосредованной устойчивости, обуславливающей резистентность бактерий к таким аминогликозидам, как неомицин или бацитрацин [58]. Формирование устойчивости вследствие хромосомального механизма — более редкое явление, чем опосредованный плазмидами перенос [57, 59]. Развитие устойчивости к рифаксими́ну детально изучено на нескольких аэробных (грамотрицательных и грамположительных) и анаэробных штаммах. Как и предполагалось, спонтанный (самостоятельный) отбор устойчивых штаммов среди анаэробов наблюдали редко; только у нескольких видов анаэробов отмечено спонтанное возникновение устойчивых мутантных штаммов [44, 60]. Устойчивые к рифаксими́ну аэробные грамположительные кокки легче формируются в аэробных, чем в анаэробных условиях [44, 60]. По сравнению с грамположительными, грамотрицательные бактерии с лекарственной устойчивостью образовывались реже [44, 60]. Устойчивые штаммы легче образовывались после преинкубации исследуемых бактерий в средах, содержащих субподавляющие концентрации рифаксими́на, чем после экспозиции его высоких доз. Принимая во внимание плохую всасываемость рифаксими́на (см. ниже), его концентрации в ЖКТ достаточно высоки. Более того, поскольку анаэробная среда затрудняет отбор рифаксимин-устойчивых энтеробактерий, можно предположить, что во время терапии данным препаратом вероятность появления резистентных штаммов в ЖКТ (преимущественно анаэробная среда) не высока. Таким образом, возникновение устойчивых к рифаксими́ну бактерий *in vivo* должно быть достаточно редким феноменом. Стабильная терапевтическая эффективность антибиотика при лечении различных инфекций ЖКТ подтверждает это положение [30, 35–40].

Высокие концентрации препарата в просвете ЖКТ могут оказывать сильное воздействие на кишечную флору, что проявляется в значительном снижении количества бактерий в фекалиях на фоне перорального приема рифаксими́на [61, 62]. Впрочем, этот эффект непродолжителен, так как популяция бактерий восстанавливается в течение 1–2 нед после окончания лечения (табл. 2) [63]. Очень важно, что избыточный рост грибов наблюдают очень редко. *Candida albicans*, участвующую в патогенезе антибиотик-ассоциированной диареи, выделили только в 2 из 10 проб фекалий пациентов, получавших рифаксимин в дозе 1200 мг/сут; а у здоровых добровольцев, получавших препарат по 800 мг/сут, вообще не обнаружили [63–65].

Таблица 2. Изменения популяций бактерий в фекалиях после перорального приема рифаксими́на (800 мг/сут в течение 5 дней) у здоровых добровольцев [63]

		Недели					
		0	1	2	4	8	12
<i>Escherichia coli</i>	$\times 10^8$	2,9	0,46	2,5	2,7	3,0	3,0
Другие энтеробактерии	$\times 10^7$	1,0	0,09	1,0	1,2	1,1	1,2
Энтерококки	$\times 10^7$	5,6	0,08	3,1	5,7	5,6	4,9
<i>Bacteroides spp.</i>	$\times 10^9$	6,0	0,10	5,4	6,1	6,2	5,6
<i>Clostridium spp.</i>	$\times 10^8$	1,1	0,04	1,0	1,1	1,0	0,9
Анаэробные кокки	$\times 10^7$	6,1	0,02	5,6	6,0	6,2	5,8

Развитие устойчивости бактерий к рифамицинам наблюдали и *in vitro*, и *in vivo*, поэтому все три представителя семейства (то есть рифампицин, рифабутин и рифапентин) используются в клинической практике в качестве компонентов комбинированной терапии [56, 66–68]. Рифаксимин имеет родственную структуру, поэтому можно ожидать от него аналогичных свойств. Действительно, частота развития резистентности у штаммов *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium* и анаэробных кокков после короткого курса (5 дней) терапии антибиотиком (800 мг/сут) достигает 30–90% [65]. Аналогичные результаты наблюдали после окончания терапии у 10 пациентов с печеночной энцефалопатией, которые получали рифаксимин в дозе 1200 мг/сут в течение 5 дней [63]. Впрочем, после завершения терапии наблюдали исчезновение устойчивости бактерий (рис. 3), хотя скорость этого процесса у разных микроорганизмов существенно варьировала. У аэробных бактерий резистентность исчезала быстро, тогда как анаэробные бактерии, особенно грамотрицательные палочки, приобретали чувствительность к рифаксиминому медленно. Тем не менее, через 3 мес после окончания терапии устойчивых штаммов в испражнениях не обнаруживали [65]. Эти результаты подтверждают необходимость циклического назначения рифаксимины, которое и использовали при лечении печеночной энцефалопатии [69] и дивертикулёза толстой кишки [70]. Следует подчеркнуть, что при ультракоротком курсе терапии антибиотиком, принятом для лечения диареи путешественников, риск появления устойчивых штаммов очень мал. DuPont и Jiang [71], изучая кишечную флору на фоне 3-дневного курса рифаксимины у американских студентов с диареей путешественников, не зарегистрировали появления устойчивых штаммов грамположительных (например, энтерококков) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Первые исследования фармакокинетики были проведены на крысах и собаках с использованием микробиологического анализа (тест диффузии в агаре с использованием в качестве тест-микроорганизма *Staphylococcus aureus* 209 P FDA) [72, 73]. В отличие от рифампицина, определяемый уровень которого в плазме крови появляется уже через 30 мин после приема и сохраняется через 48 ч, в плазме крови крыс, получивших корм, через 4 ч определялись лишь следовые количества рифаксимины (0,2 мкг/мл). У голодных животных концентрация препарата была вдвое меньшей. Аналогичные результаты были получены на собаках [72, 73]. Низкое всасывание рифаксимины в кишечнике было впоследствии подтверждено при использовании меченого препарата [53, 74]. Эти исследования выявили, что в наибольшей степени радиоактивный препарат накапливается в ЖКТ, то есть в целевом органе [53, 74]. Концентрация радиоактивного препарата в желудке достигала пикового уровня через 0,5 ч, в тонкой кишке — через 2 ч, в слепой и толстой кишке — через 7 ч. Вне ЖКТ уровень препарата был низким, и только почки и печень содержали более 0,01% принятой дозы, что соответствует данным, ранее полученным в исследованиях с использованием микробиологического анализа [72]. Несмотря на теоретическую безопасность, количество всасываемого противомикробного препарата может существенно возрастать при наличии воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника или его язвенных поражениях, которые имеют место при воспалительных заболеваниях кишечника или при колонизации кишечника инвазивными микроорганизмами [75]. Для изучения влияния поражений кишечника на всасывание рифаксимины препарат был назначен крысам с экспериментально индуцированным колитом [76]. Энтеропатия, вызванная применением индомета-

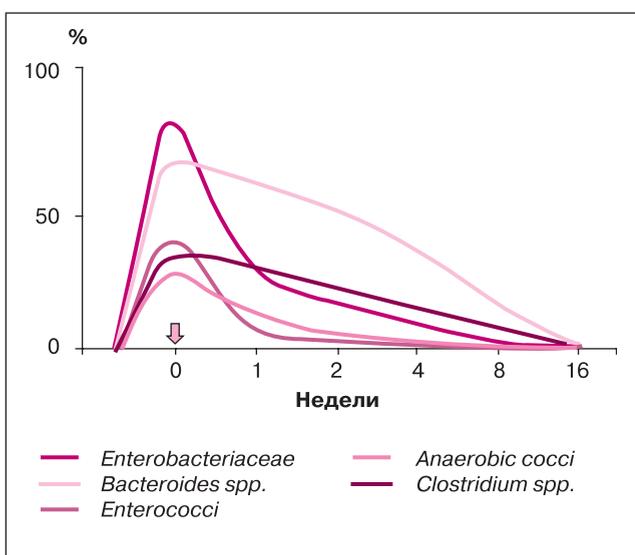
СЕЛЕКТИВНЫЙ КИШЕЧНЫЙ АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ



- Острые желудочно-кишечные инфекции
- Синдром избыточного бактериального роста
- Печеночная энцефалопатия
- Воспалительные заболевания кишечника
- Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах



Рис. 3. Исчезновение устойчивых к рифаксими́ну бактерий из кишечника человека после прекращения лечения этим антибиотиком (неделя 0) [65]



цина, не влияла на всасывание рифаксими́на в кишечнике. В то же время при таких же условиях эксперимента системная биодоступность неомицина возрастала [76].

Фармакокинетика рифаксими́на у человека при пероральном приеме была исследована на здоровых добровольцах, на пациентах с воспалительными заболеваниями кишечника, печеночной энцефалопатией, а также с экспериментально индуцированным шигеллезом (табл. 3). Цель этих исследований заключалась в подтверждении низкого системного всасывания препарата; в то же время данные о метаболизме и выведении препарата остаются скудными. Во всех исследованиях для измерения уровня рифаксими́на в средах организма использовали чувствительную жидкостную хроматографию при высоком давлении.

При пероральном приеме 400 мг рифаксими́на натощак здоровыми добровольцами было выявлено, что концентрация препарата в крови была ниже минимального предела, определяемого анализом (то есть 2,5 нг/мл), у половины из

них [77]. У остальных субъектов препарат обнаруживался в очень низких концентрациях на протяжении первых 4 ч после приема. Аналогично концентрации препарата в моче были очень низкими и часто не регистрировались вообще. Также было оценено влияние приема пищи на всасывание препарата, при этом наблюдалось значительное, хотя и не имеющее клинического значения, увеличение биодоступности после приема богатой жирами пищи [31].

Системное всасывание рифаксими́на (в дозе 200 мг 3 раза в день) было изучено на 13 здоровых субъектах, зараженных *Shigella flexneri* IIa, в первый и третий день лечения [31]. Концентрации рифаксими́на в плазме крови были низкими и непостоянными. Доказательств накопления препарата при повторном назначении в течение 3 дней (всего 9 доз) получено не было. Пиковые концентрации рифаксими́на в плазме крови после 3-й и 9-й последовательных доз варьировали от 0,81 до 3,4 нг/мл в первый день и от 0,68 до 2,26 нг/мл в третий день [31]. Экскреция препарата с калом была оценена у 39 пациентов с острой диареей после назначения в дозе 400 мг каждые 12 ч в течение 3 дней [32]. Как продемонстрировано на рис. 4, уровни рифаксими́на в кале, измеренные после терапии, были высокими и постепенно снижались на протяжении 5-дневного периода. Следует отметить, что концентрации препарата в кале значительно превосходили МПК для штаммов бактерий, полученных от пациентов с диареей путешественников [32].

Поскольку воспалительные заболевания кишечника считают одним из показаний для назначения рифаксими́на, всасывание препарата тщательно изучали у пациентов с легкими и умеренными формами язвенного колита после перорального приема 2 таблеток рифаксими́на (400 мг) [78]. Концентрации рифаксими́на были ниже предела определения в большинстве образцов плазмы крови. Препарат определялся лишь у нескольких пациентов в течение 8 ч после приема. Общее количество рифаксими́на, выделенное с мочой, составило приблизительно 0,009% полученной дозы. Это значение практически совпадает с аналогичным показателем у здоровых добровольцев [77]. После повторного приема антибиотика корреляции между степенью активности заболевания и концентрацией препарата в моче выявлено не было [79].

Следует отметить, что у больных с резистентным дивертикулитом после длительного лечения (15 дней) высокими доза-

Таблица 3. Результаты исследований фармакокинетики рифаксими́на у людей

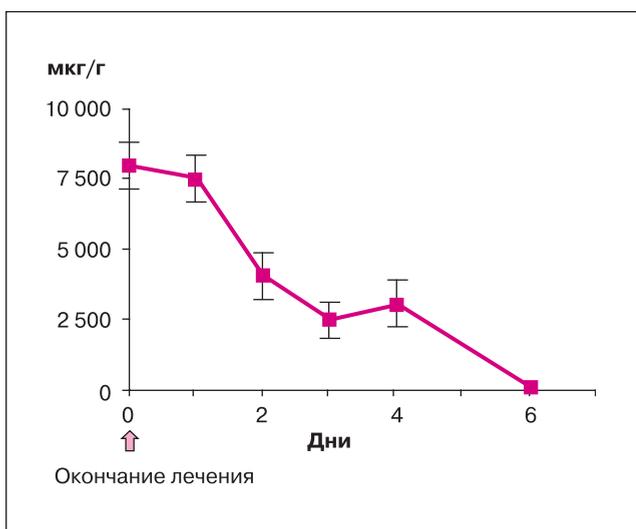
Исследование	Субъекты	Режим дозирования	C_{\max} (M \pm m), нг/мл	Выведение с мочой (M \pm m), %
Descombe и соавт., 1994 [77]	Здоровые добровольцы	400 мг, однократная доза	1,56 \pm 0,43	0,007 \pm 0,001
Исследование FDA, 2004 [31]	Здоровые добровольцы	400 мг, ^{14}C однократная доза	4,3 \pm 2,8	0,32
Исследование FDA, 2004 [31]	Здоровые добровольцы	400 мг, однократная доза	3,8 \pm 1,32	0,023 \pm 0,009
Rizzello и соавт., 1998 [78]	Пациенты с язвенным колитом	400 мг, однократная доза	4,75 \pm 2,11	0,009 \pm 0,006
Campieri и соавт., неопубликованные данные	Пациенты с болезнью Крона	400 мг, однократная доза	2,74 \pm 0,88	0,007 \pm 0,005
Gionchetti и соавт., 1999 [80]	Пациенты с тяжелым язвенным колитом	800 мг/сут 10 дней	Не определяемая*	0,008**
Taylor и соавт., 2003 [97, 31]	Здоровые добровольцы с экспериментальным шигеллезом	600 мг/сут 3 дня	1,63 \pm 0,86	—
Исследование FDA, 2004 [31]	Пациенты с печеночной энцефалопатией	600 мг/сут 3 дня	2,69 \pm 0,99	0,061 \pm 0,015

Примечание:

* — через 12 ч после последней дозы;

** — общая экскреция.

Рис. 4. Концентрации рифаксими́на в кале у пациентов с диареей путешественников после лечения препаратом в дозе 800 мг/сут в течение 3 дней. Каждый квадрат представляет среднее значение величин, полученных от 39 добровольцев. Вертикальные полосы — стандартные ошибки [32]



ми рифаксими́на (2 г/сут) в комбинации с ципрофлоксацином (1 г/сут), ни у одного из пациентов препарат в плазме крови обнаружен не был [80].

Фармакокинетика рифаксими́на у пациентов с почечной недостаточностью отдельно не изучалась, но с учетом очень низкой почечной экскреции препарата нет необходимости в коррекции его дозы. Это положение остается справедливым и для пациентов с печеночной недостаточностью. Действительно, средняя пиковая концентрация препарата в плазме (13,5 нг/мл) у больных с печеночной энцефалопатией, получавших антибиотик (800 мг) в течение 7 дней [31, 81], не отличалась от аналогичного показателя у здоровых субъектов и пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [77–78]. Во всех этих исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата [69, 81, 82].

В заключение следует отметить, что всасывание и выведение препарата не было изучено у детей и пожилых пациентов. Во всяком случае, переносимость рифаксими́на у детей и у пациентов старшего возраста была определена как очень хорошая [34, 37].

По мере появления новых классов противомикробных препаратов, фармакокинетические лекарственные взаимодействия между ними становятся все более распространенными. Макролиды, фторхинолоны, рифамицины, азолы и другие препараты могут неблагоприятно взаимодействовать с широко используемыми препаратами, как правило, нарушая их печеночный метаболизм [83]. Противомикробные препараты могут нарушать биотрансформацию других веществ вследствие подавления или индукции специфических ферментов цитохрома P450. Рифампицин и рифабутин индуцируют некоторые цитохромы P450, включая CYP3A4, и поэтому могут усиливать метаболизм многих других препаратов [83]. Используя образцы человеческих ферментов *in vitro*, можно предсказать, какие антибиотики будут отрицательно влиять на метаболизм других препаратов [84]. Такие исследования показали, что рифаксимин в концентрациях от 2 до 200 нг/мл не подавляет человеческие печеночные изоферменты цитохрома P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 [31]. В модели индукции гепатоцитов *in vitro* рифаксимин был способен индуцировать цитохром P450 3A4 (CYP3A4), изофермент, который, как известно, индуцируется также и рифампицином [31, 83].

Рифампицин снижает эффективность пероральных контрацептивов, существуют сообщения о наступлении беременности у женщин, принимавших одновременно пероральные контрацептивы и антибиотики [85]. С учетом этих данных было проведено исследование взаимодействия между пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норгестимат, и рифаксимином на 28 здоровых женщинах, получивших препарат коротким курсом [31]. Результаты исследования показали, что фармакокинетика отдельных доз этинилэстрадиола и норгестимата не изменялась при одновременном приеме антибиотика [86]. Мидазолам и другие бензодиазепины являются селективными субстратами CYP3A4, поэтому одновременное назначение мощных метаболических индукторов CYP3A4 может привести к снижению терапевтической эффективности этих препаратов [84, 87]. Для оценки возможного взаимодействия мидазолама и рифаксими́на было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование, в котором изучали влияние рифаксими́на (200 мг трижды в день в течение 3 и 7 дней перорально) на фармакокинетику отдельной дозы мидазолама (2 мг внутривенно или 6 мг перорально) [31]. Каких-либо значительных изменений фармакокинетических параметров мидазолама и его основного метаболита (1-гидрокси-мидазолама) выявлено не было [88]. Эти результаты свидетельствуют, что рифаксимин не оказывает значительного влияния на кишечную или печеночную активность CYP3A4.

Отсутствие значимого взаимодействия между рифаксимином и человеческим цитохромом P450 *in vivo* согласуется с отсутствием значимой индукции ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, в печени и ЖКТ крыс, получавших антибиотик в течение 6 мес [50]. При использовании для предотвращения или лечения диареи путешественников [35, 38, 40] рифаксимин не влияет на фармакокинетику (и фармакодинамику) других профилактических препаратов, например противомаларийных [50].

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В связи с тем, что главной мишенью терапевтического воздействия рифаксими́на является ЖКТ, было изучено влияние препарата на желудочную секрецию и перистальтику у крыс и мышей [53]. Крысам после перевязки пилорического отдела антибиотик вводили интрадуоденально в дозе от 10 до 500 мг/кг (то есть в дозах, до 50 раз превышающих точную терапевтическую). Какого-либо влияния на pH и объем желудочного сока, а также на секрецию кислоты и активность пепсина выявлено не было. Опорожнение желудка у крыс изучали с помощью пассажа жидкой пищи, меченной феноловым красным [Скарпигнато, неопубликованные данные], а кишечный пассаж у мышей — с помощью угля [53]. В обоих случаях рифаксимин не оказывал влияния ни на скорость опорожнения желудка, ни на моторику кишечника. Несмотря на это, данный препарат может допускать избыточный рост кишечной флоры [89]. Это характерно для пациентов с сахарным диабетом или болезнью Крона, у которых короткий курс лечения рифаксимином ускорял замедленный пассаж по кишечнику с сопутствующим избыточным ростом бактерий в кишечнике (ИРБК) [90–91]. Действие рифаксими́на на сердечно-сосудистую и дыхательную системы было изучено на введенных в наркоз крысах и морских свинках соответственно [53]. Рифаксимин вводили в двенадцатиперстную кишку в дозах до 100 мг/кг. У крыс мониторировали артериальное давление и кровоток в сонных артериях, а у морских свинок — частоту и амплитуду дыхания. Производное рифамицина не оказывало влияния ни на один из параметров на протяжении всего времени наблюдения после введения препарата. Клинических исследований, посвященных влиянию рифаксими́на на функции ЖКТ,

сердечно-сосудистой и дыхательной систем не проводили. В большинстве случаев сообщают о малом количестве нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне применения рифаксимины. Какие-либо неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем не описаны [30, 34, 37, 92].

Рифаксимин способен угнетать функции нейтрофилов, в связи с чем может проявлять противовоспалительное действие [93, 94]. Более того, внутрисуставное введение рифаксимины успешно применяли при хронических заболеваниях, таких как ювенильный ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилоартрит [95]. С учетом полного отсутствия аналогичных эффектов при пероральном приеме других производных рифамицина (например, рифампицина) можно высказать предположение, что они являются местными. Подтверждение противовоспалительного действия рифаксимины могло бы объяснить дополнительный терапевтический эффект, лежащий в основе его действия при воспалительных заболеваниях кишечника и дивертикулезе.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Данные экспериментальной и клинической фармакологии подтверждают, что рифаксимин является несистемным антибиотиком с широким спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробы и анаэробы. Препарат практически не всасывается в кишечнике; его концентрация в ЖКТ при пероральном приеме значительно превышает МПК для множества патогенных микроорганизмов. Следовательно, главной терапевтической мишенью препарата является ЖКТ, а главные показания к его назначению — заболевания ЖКТ. Помимо диареи путешественников, при которой рифаксимин используют все чаще [35, 39, 40], препарат хорошо зарекомендовал себя при местных инфекционных диареях [36, 38]. Недавнее фармакологическое исследование [97] показало способность препарата предупреждать развитие экспериментального шигеллеза (рис. 5). Результаты этого исследования оправдывают применение рифаксимины для профилактики инфекционной диареи путешественников. Более того, DuPont и

соавт. сообщили, что даже однодневный курс рифаксимины способен предупредить диарею путешественников [98].

Спектр противомикробного действия рифаксимины обосновывает его применение при некоторых неинфекционных поражениях ЖКТ, в патогенез которых вовлечена кишечная микрофлора (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника) [34, 37, 38]. Препарат не проникает через кожные покровы (по данным исследований у животных и человека), поэтому изучена возможность его местного применения при инфекциях кожи [99–101]. Наконец, спектр противомикробного действия рифаксимины включает многие микроорганизмы, вызывающие половые инфекции (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi* и т.д.), в том числе *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*, поэтому препарат пытаются использовать для лечения бактериальных вагинитов [60, 101, 102]. В табл. 4 перечислены показания к применению рифаксимины, указанные в опубликованных клинических исследованиях. При некоторых из них в клинических испытаниях преимущества рифаксимины достоверно доказаны. К ним относятся инфекционная диарея, печеночная энцефалопатия, избыточный рост бактерий в кишечнике, дивертикулез толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника [35, 36, 38, 69, 70, 82, 103, 104]. Для каждого из этих показаний недавно опубликован обзор научных обоснований [35, 69, 70, 82, 103, 104].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Рифаксимин плохо всасывается и имеет низкую системную биодоступность; проведенные исследования продемонстрировали полное отсутствие острых и хронических токсических эффектов у лабораторных животных [53]. При изучении *in vitro* и *in vivo* генотоксического воздействия также не выявлено. Какие-либо аномалии плода, обусловленные приемом рифаксимины при беременности, не зарегистрированы, тем не менее FDA относит рифаксимин к категории C1, как и многие другие противомикробные препараты [31, 105]. Важно отметить, что прием противотуберкулезных препаратов во время беременности не оказывает определенного тератогенного действия. Поэтому маловероятно,

Рис. 5. Профилактическое действие рифаксимины при экспериментальном шигеллезе у людей. В данном исследовании две группы добровольцев получали антибиотик (по 200 мг 3 дня) или плацебо. После четвертой дозы препарата их инфицировали *S. flexneri* 2a (1,000–1,500 колониеобразующих единиц). Рифаксимин полностью предупредил колонизацию бактерий и развитие диареи ($p = 0,001$) [97]

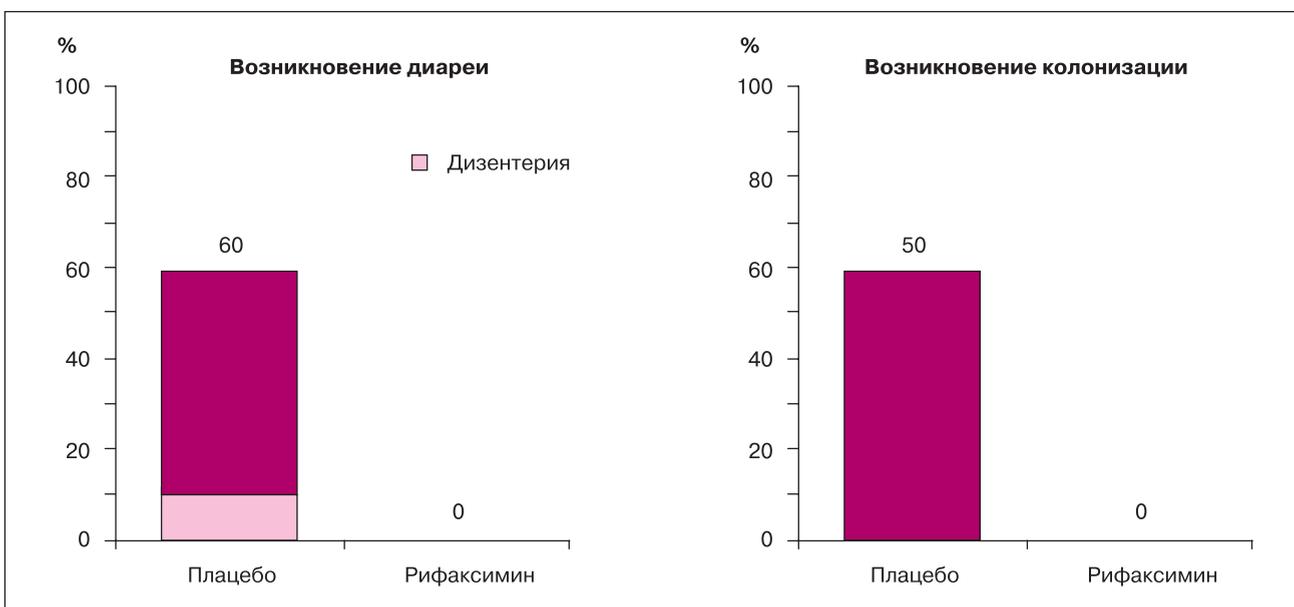


Таблица 4. Установленные и потенциальные показания для назначения рифаксими́на [34]

- Установленные показания
 - Инфекционная диарея (включая диарею путешественников)
 - Печеночная энцефалопатия
 - Избыточный рост кишечной флоры
 - Воспалительные заболевания кишечника
 - Дивертикулез толстой кишки
- Потенциальные показания
 - Хронический запор
 - Инфекция, вызванная *C. difficile* (клостридиальная инфекция)
 - Подготовка кишечника перед колоректальными операциями
 - *H. pylori*-инфекция
 - Избирательная деконтаминация кишечника при остром панкреатите
 - Профилактика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени
 - Предупреждение НПВС-индуцированного поражения кишечника
 - Инфекции кожи
 - Бактериальные вагиниты
 - Болезни периодонта

что рифаксимин, который практически не всасывается в кишечнике, может повлиять на развитие плода. Исследований, оценивающих выделение рифаксими́на с грудным молоком и его биодоступность для младенцев, не проводили, хотя с учетом низкой всасываемости рифаксими́на в ЖКТ, а также физико-химических свойств препарата его экскреция с молоком также маловероятна [107].

При оценке профиля переносимости рифаксими́на у 1000 пациентов из 30 клинических испытаний каких-либо специфических побочных реакций не выявлено [34, 37]. Побочные эффекты при коротком курсе лечения возникают очень редко и представлены преимущественно нарушениями со стороны ЖКТ (метеоризм, тошнота, боль в животе и рвота). Следует обратить внимание, что во время клинических испытаний рифаксими́на выявить побочные эффекты со стороны ЖКТ очень сложно, так как они очень схожи с симптомами заболеваний, по поводу которых назначают препарат.

Позже безопасность рифаксими́на была проанализирована в ходе двух плацебо-контролируемых клинических исследо-

ваний у 320 пациентов, получавших препарат в дозе 200 мг 3 раза в сутки [31]. Все нежелательные явления, которые появлялись на фоне рифаксими́на и плацебо с частотой $\geq 2\%$, представлены в табл. 5. Профиль нежелательных явлений при приеме рифаксими́на частично совпадал с таковым плацебо, за исключением метеоризма, который наблюдали значительно реже ($p = 0,0071$) после лечения препаратом. Когда препарат назначали здоровым студентам во время поездки в Мексику с целью профилактики диареи путешественников, частота нежелательных явлений была удивительно низкой и вновь почти совпала таковой в группе плацебо (табл. 6) [98]. Полученные результаты подтверждают, что жалобы, возникающие после лечения препаратом, в большинстве случаев являются симптомами основного заболевания (то есть диареи путешественников), а не побочными эффектами рифаксими́на. На фоне длительной терапии высокими дозами антибиотика в редких случаях возникала крапивница [34]. После приема препарата наблюдали значительное повышение уровней калия и натрия плазмы крови, хотя показатели оставались в физиологических пределах. Поскольку рифаксимин преимущественно используется для лечения заболеваний с синдромом диареи, то и этот показатель, скорее всего, связан с электролитными нарушениями.

Программа постмаркетингового контроля подтвердила отличный профиль безопасности, наблюдавшийся в клинических испытаниях [92]. С момента появления рифаксими́на на рынке более 8,5 млн пациентов получили препарат в Италии и за ее пределами. В течение всего периода производителю сообщили о 26 нежелательных реакциях (у 17 пациентов), из которых только 4 были признаны серьезными (1 случай ангионевротического отека, 1 случай кожной сыпи, 2 случая крапивницы). Таким образом, рифаксимин обладает высокой безопасностью.

ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рифаксимин впервые описали в 1982 г., а через 5 лет он был представлен на фармацевтическом рынке Италии. Учитывая его высокую эффективность против широкого спектра энтеропатогенов, первым показанием для назначения этого антибиотика было лечение инфекционной диареи у детей и взрослых. Установление роли кишечных бактерий в патогенезе ряда органических и функциональных заболеваний ЖКТ существенно расширило сферу применения препарата [28, 29].

Таблица 5. Нежелательные явления, возникавшие с частотой 2% и выше у пациентов с диареей путешественников, получавших рифаксимин (600 мг/сут) или плацебо

Симптомы	Частота, %	
	рифаксимин в дозе 600 мг/сут (n = 320)	плацебо (n = 228)
Метеоризм	11	20*
Головная боль	10	9
Боль в животе	7	10
Ректальные тенезмы	7	9
Учащенная дефекация	6	9
Тошнота	5	8
Запор	4	4
Гипертермия	3	4
Рвота	2	2

Примечание:

* $p = 0,0071$.

Таблица 6. Симптомы, которые можно было расценить как побочные эффекты рифаксими́на (возникшие на фоне лечения рифаксими́ном у здоровых субъектов и не связанные с диареей путешественников) [98]

Симптомы	Группы			
	рифаксимин 200 мг 1 раз в сутки (n = 50), %	рифаксимин 200 мг 2 раза в сутки (n = 52), %	рифаксимин 200 мг 3 раза в сутки (n = 54), %	плацебо (n = 54), %
Головная боль	6 (12,00)	0	0	1 (1,85)
Мигрень	0	0	0	1 (1,85)
Головокружение	0	0	1 (1,85)	0
Мышечные боли	0	0	1 (1,85)	0
Больное горло	2 (4,00)	0	0	0
Кератит от инородного тела	1 (2,00)	0	0	0
Лихорадка (субъективно)	0	0	2 (5,77)	0
Насморк	1 (2,00)	0	0	0
Гиперемия	0	3 (5,77)	0	0
Изжога	0	0	0	1 (1,85)
Запор	0	0	1 (1,85)	0
Увеличение количества лейкоцитов	4 (8,00)	2 (3,85)	2 (3,85)	3 (5,77)
Повышение уровня аминотрансфераз в плазме крови*	5 (10,00)	11 (21,15)	6 (11,11)	10 (18,52)

Примечание:

* Нормальный показатель < 35 Ед/л (отклонением от нормы считалось 36–70 Ед/л).

Таблица 7. Основные фармакокинетические и фармакодинамические различия между плохо всасываемыми антибиотиками: сравнение рифаксими́на и аминогликозидов

Показатели	Аминогликозиды	Рифаксимин
Системная абсорбция (системное всасывание)	3–5%	< 1%
Неблагоприятные эффекты	Ото- и нефротоксичность	Отсутствуют
Активность в отношении грамположительных бактерий	++	+++
Активность в отношении анаэробов	0	+++
Устойчивость (тип/частота)	Плазмидная/высокая	Хромосомная/низкая

Тщательный анализ фармакокинетических и противомикробных свойств выявил некоторые преимущества рифаксими́на в отношении безопасности и эффективности по сравнению с аминогликозидами, используемыми в настоящее время в качестве плохо всасываемых антибиотиков (табл. 7). Данный антибиотик практически не всасывается и не попадает за пределы очага кишечных инфекций, что обуславливает низкий риск развития микробной устойчивости и системных нежелательных явлений. Его безопасность подтверждена для всех популяций пациентов, в том числе и детей. Несмотря на то что из контрольных испытаний исключили беременных, клинический опыт предполагает, что в условиях острой необходимости применение невсасываемого антибиотика представляется наиболее безопасным подходом.

Показано отсутствие тератогенного действия на плод человека при пероральном приеме неомицина, который является плохо всасываемым аминогликозидом [108]. Поэтому рифаксимин обладает практически всеми свойствами «идеального» антибиотика, избирательно воздействующего на ЖКТ [109]. В табл. 4 представлены установленные

(то есть доказанные) и потенциальные показания к клиническому применению этого препарата. При всех указанных состояниях, многих из которых сопровождаются ИРБК, кишечные бактерии являются избирательным объектом действия рифаксими́на. Антибиотик можно использовать в качестве монотерапии (например, при инфекционной диарее) или в комбинации с другими препаратами (при воспалительных заболеваниях кишечника). Лечение можно проводить коротким (однократным) курсом или длительно (повторные курсы терапии, то есть циклично).

Рифаксимин выдержал испытание временем, однако он по-прежнему привлекает внимание теоретиков и клиницистов, что подтверждается регулярными ежегодными публикациями в медицинской литературе [34]. В сущности, благодаря развитию знаний о взаимодействии микроорганизмов в кишечнике изучаются новые показания и режимы назначения препарата. Все продолжающиеся научные исследования четко показывают, что заключительная глава о данном интересном антибиотике до сих пор не написана.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.