

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

Архутин 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)

Балаболкин И.И. (Москва)

Баранов А.А. (Москва)

Белоусов Ю.Б. (Москва)

Блохин Б.М. (Москва)

Богомилский М.Р. (Москва)

Боровик Т.Э. (Москва)

Ботвиньева В.В. (Москва)

Бочков Н.П. (Москва)

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)

Жерносек В.Ф. (Минск, Белоруссия)

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, Кыргызстан)

Ковтун О.П. (Екатеринбург)

Конова С.Р. (Москва)

Конь И.Я. (Москва)

Коровина Н.А. (Москва)

Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)

Кузнецова 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)

Решетько 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)

Татаринцев П.А. (Москва)

Таточенко В.К. (Москва)

Тимофеева А.Г. (Москва)

Уварова Е.В. (Москва)

Усонис В. (Вильнюс, Литва)

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)

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/ № 4/ 2008

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова
	РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
6	НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПЕДИАТРИИ
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	В.К. Таточенко
8	ВОЗ: ГРОЗИТ ЛИ НАМ ПАНДЕМИЯ ГРИППА?
9	ГЛОБАЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОБЛАСТИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В XXI ВЕКЕ
	Ю.З. Гендон
14	ПАНДЕМИИ ГРИППА: ФАКТЫ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ
	ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ
	М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова, М.В. Федосеенко, А.Г. Гайворонская, С.Г. Алексина
20	ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КВАДРИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
	М.В. Федосеенко, О.В. Карнеева, М.Г. Галицкая, Д.П. Поляков, А.Г. Гайворонская
25	ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
	ГЕНЕТИКА В ПЕДИАТРИИ
	А.Ю. Асанов
30	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А.Ю. АСАНОВА, Л.С. НАМАЗОВОЙ, В.Г. ПИНЕЛИСА, Н.В. ЖУРКОВОЙ, Н.И. ВОЗНЕСЕНСКОЙ «ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ»
	А.Ю. Асанов, Л.С. Намазова, В.Г. Пинелис, Н.В. Журкова, Н.И. Вознесенская
31	ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
	А.С. Колбин, Н.Н. Климко, Б.В. Андреев
38	ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
	РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	Е.В. Уварова, Е.В. Трифонова
45	ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова, А.Г. Гайворонская, Е.Г. Филянская
54	ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ <i>HAEMORHILUS INFLUENZAE</i> ТИПА В, У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
	А.С. Колбин, А.Б. Иванюк, В.А. Любименко, Н.П. Шабалов
58	ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ. МИРОВОЙ ОПЫТ В НЕОНАТОЛОГИИ
	Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин, Е.Н. Швец
65	МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТАМ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
	С.К. Аршба
70	СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ
	Е.А. Вишнева, В.В. Омеляновский, Е.В. Антонова, Т.А. Гаврилова, С.А. Яновский, Г.Г. Шишкарева
76	РОЛЬ СТЕРЕОТИПОВ ПОВЕДЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА. АНАЛИЗ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ
	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
	Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина, Н.И. Ильина, Л.С. Намазова, Л.М. Огородова, И.В. Сидоренко, Г.И. Смирнова, Б.А. Черняк
81	АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	А.А. Алексеева, Е.А. Вишнева
88	ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ
	Л.П. Мазитова, Л.К. Асламазян, Л.Л. Квачахия, Л.С. Намазова
94	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ
	Э.Н. Ахмадеева, Г.В. Байкова, Д.Э. Байков, Г.Р. Сулейманова, А.Х. Галиева
98	ОПЫТ РАБОТЫ ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН
	Е.С. Киселева
104	ИММУНОНУТРИЕНТЫ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
	Ю.Б. Белан, Н.А. Полянская
112	ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МОНО- И МИКСВАРИАНТОВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
	Л.К. Асламазян, Т.С. Шаипов, Э.И. Пильгуй
115	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА В ЛЕЧЕНИИ ФОТОДЕРМАТОЗОВ У ДЕТЕЙ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
	А.К. Геворкян
119	ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ У БОЛЬНОЙ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ КОРОВЬЕГО МОЛОКА
	А.К. Геворкян, Е.А. Галеева
123	ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА НАТРИЯ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
126	ГРИПП АТАКУЕТ. ЧЕМ ЛЕЧИТЬ ДЕТЕЙ?
	ИТОГИ ОПРОСА ПЕДИАТРОВ НА XII КОНГРЕССЕ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
	В.К. Таточенко
128	К ВОПРОСУ О СИМПТОМАТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

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, Kyrgyzstan)

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)

Usonis V. (Vilnius, Lithuania)

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)

Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus)

Zyryanov S.K. (Moscow)

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 serv-
ice for surveillance over non-violation of
the legislation in the sphere of mass
communications and protection of cul-
tural 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 № 4

CONTENT

	EDITOR-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIALS
6	NEW HORIZONS OF RUSSIAN PEDIATRICS
	VACCINATION IN MODERN WORLD
	V.K. Tatochenko
8	WHO: WHETHER THREATENS US INFLUENZA PANDEMIC?
9	GLOBAL SAFETY IN THE PUBLIC HEALTHCARE IN THE XXI CENTURY
	Yu.Z. Gendon
14	INFLUENZA PANDEMIC: FACTS AND SUGGESTIONS
	IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRICS
	M.G. Galitskaya, L.S. Namazova, M.V. Fedoseyenko, A.G. Gayvoronskaya, S.G. Aleksina
20	FIRST APPLICATION EXPERIENCE OF THE QUADRIVALENT VACCINE FOR PREVENTION OF THE PAPILLOMA VIRAL INFECTION AND CERVICAL CANCER
	M.V. Fedoseyenko, O.V. Karneyeva, M.G. Galitskaya, D.P. Polyakova, A.G. Gayvoronskaya
25	ACUTE OTITIS MEDIA AMONG CHILDREN. MODERN APPROACH TO THE PROBLEM. VACCINE PREVENTION OPPORTUNITIES
	GENETICS IN PEDIATRICS
	A.Yu. Asanov
30	COMMENTS ON THE ARTICLE BY A.YU. ASANOV, L.S. NAMAZOVA, V.G. PINELIS, N.V. ZHURKOVA, N.I. VOZNESENSKAYA «GENETIC FOUNDATIONS OF THE BRONCHIAL ASTHMA»
	A.Yu. Asanov, L.S. Namazova, V.G. Pinelis, N.V. Zhurkova, N.I. Voznesenskaya
31	GENETIC FOUNDATIONS OF THE BRONCHIAL ASTHMA
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin, N.N. Klimko, B.V. Andreyev
38	PHARMACOECONOMIC ASPECT OF OMALIZUMAB APPLICATION AMONG THE PATIENTS, SUFFERING FROM THE BRONCHIAL ASTHMA
	REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN AND TEENAGERS
	E.V. Uvarova, E.V. Trifonova
45	HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM (REVIEW)
	ORIGINAL ARTICLES
	V.V. Botvinieva, L.S. Namazova, A.G. Gayvoronskaya, Ye.G. Filianskaya
54	EFFICIENCY AND SAFETY OF VACCINATION AGAINST INFECTION CAUSED BY <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TYPE B AMONG INFANTS
	A.S. Kolbin, A.B. Ivaniuk, V.A. Liubimenko, N.P. Shabalov
58	PHARMACOEPIDEMOLOGY OF CARBAPENEMS APPLICATION AMONG THE PREMATURE NEWBORNS IN SAINT PETERSBURG. WORLD EXPERIENCE IN NEONATOLOGY
	T.Ye. Privalova, S.A. Shadrin, Ye.N. Shvets
65	MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF THE PREVENTIVE CARE INEFFICIENCY IN THE PRESCHOOL CHILDREN
	S.K. Arshba
70	MODERN ASPECTS OF THE COMBINED PATHOLOGY: BRONCHIAL ASTHMA AND DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT SEGMENTS AMONG CHILDREN
	E.A. Vishneva, V.V. Omelyanovsky, Ye.V. Antonova, T.A. Gavrilova, S.A. Yanovsky, G.G. Shishkareva
76	THE ROLE OF BEHAVIOR STEREOTYPES IN FORMING OF DIGESTIVE TRACT PATHOLOGY. ANALYSIS OF FEEDING OF SCHOOLCHILDREN IN IVANOVO REGION
	CLINICAL GUIDELINES
	N.G. Astafeva, L.A. Gorjachkina, N.I. Ilyina, L.S. Namazova, L.M. Ogorodova, I.V. Sidorenko, G.I. Smirnova, B.A. Chernjak
81	ALLERGIC RHINITIS
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	A.A. Alekseyeva, Ye.A. Vishniova
88	OPPORTUNITIES FOR APPLICATION OF THE PROBIOTIC MEDICATIONS AMONG CHILDREN
	L.P. Mazitova, L.K. Aslamazian, L.L. Kvachakhia, L.S. Namazova
94	PATHOGENETIC SUBSTANTIATION FOR THE ACNE LOCAL TREATMENT IN ADOLESCENT
	E.N. Akhmadeyeva, G.V. Baykova, D.E. Baykov, G.R. Suleymanova, A.K. Galiyeva
98	OPERATIONAL EXPERIENCE OF THE MUCOVISCIDOSIS CENTER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
	Ye.S. Kiseliova
104	IMMUNE NUTRIENTS IN CHILDREN'S FEEDING FROM THE VIEWPOINT OF THE EVIDENCE-BASED MEDICINE
	Yu.B. Belan, N.A. Polianskaya
112	ENTEROSORBENT APPLICATION IN THE COMPLEX THERAPY OF MONO- AND MIXED VARIANTS OF THE ROTAVIRAL INFECTION AMONG CHILDREN
	L.K. Aslamazian, T.S. Shaipov, E.I. Pilguy
115	EXPERIENCE OF MOMETASONE APPLICATION FOR THE TREATMENT OF PHOTODERMATOSES AMONG CHILDREN
	CLINICAL OBSERVATION
	A.K. Gevorkian
119	APPLICATION OF AMINO ACID MIX WITH A COW MILK INTOLERANT PATIENT
	A.K. Gevorkian, E.A. Galeeva
123	APPLICATION EFFICIENCY OF MONTELUKAST AMONG CHILDREN SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
126	FLU ATTACKS. WHAT TO TREAT CHILDREN WITH?
	RESULTS OF THE PEDIATRICIANS SURVEY AT THE XIITH CONGRESS OF THE RUSSIAN PEDIATRICIANS
	TRAINING FOR TEACHING — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS
	V.K. Tatochenko
128	TO A QUESTION ON SYMPTOMATIC TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

Обращение главного редактора



Уважаемые друзья, коллеги!

Помните ли вы сказку из нашего детства про цветик-семицветик? Ну, не знаю, в моем советском детстве она была очень популярной. Собственно фабула сказки очень проста — как одна городская девочка совершенно случайным образом узнала, что найденный ею незамысловатый цветочек с 7-ю разного цвета лепестками обладает волшебным свойством — выполнять любое желание, которое произносится в момент отрывания от него лепестков. И эта глупая девочка (главная героиня сказки) потратила почти все лепестки на всякую ерунду — она просила игрушки, а потом не знала, куда деваться от толп медведей, кукол, колясочек и машинок, потом просила наряды — и опять-таки не знала, что с ними делать... И так продолжалось до ужаса долго (пока она не уничтожила 6 лепестков на всякие, ничего не значащие мелкие эгоистичные желания). И только в самом конце она поняла, что единственное, на что надо было потратить лепестки, и что, собственно, она и сформулировала в виде последнего желания — **чтобы дети в мире никогда не болели, а все те, кто заболели — непременно выздоровели!** Вот такая была сказка...

Почему я ее вспомнила? Потому что мне наш журнал кажется чем-то отдаленно напоминающим этот цветик-семицветик. Единственное, что мы не можем сделать — это устроить так, чтобы дети не болели. **Потому что вылечить заболевших с вашей помощью и с учетом тех материалов, которые мы готовим для вас по самым разным разделам педиатрии мы сможем обязательно!**

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, COLLEAGUES!

WHETHER YOU REMEMBER A FAIRY TALE FROM OUR CHILDHOOD ABOUT A FLOWER-SEVEN-FLOWER? WELL, IN MY SOVIET CHILDHOOD IT WAS VERY POPULAR. ACTUALLY THE PLOT OF A FAIRY TALE IS VERY SIMPLE — AS ONE CITY GIRL IN ABSOLUTELY CASUAL IMAGE HAS LEARNED, THAT THE PLAIN FLORET FOUND BY HER FROM 7TH DIFFERENT COLOR PETALS POSSESSES MAGIC PROPERTY — TO CARRY OUT ANY DESIRE WHICH IS SAID DURING THE MOMENT OF TEAR FROM IT PETALS. AND THIS SILLY GIRL (THE MAIN HEROINE OF A FAIRY TALE) HAS SPENT ALMOST ALL PETALS FOR ANY NONSENSE — SHE ASKED TOYS, AND THEN DID NOT KNOW WHERE TO DISAPPEAR FROM CROWDS OF BEARS, DOLLS, PRAMS AND TOY CARS, THEN SHE ASKED ORDERS — AND BESIDES DID NOT KNOW, THAT WITH THEM TO DO... AND SO PROCEEDED UP TO HORROR LONG (WHILE SHE HAS NOT DESTROYED 6 PETALS ON NOTHING MEANING FINE SELFISH DESIRES). AND ONLY RIGHT AT THE END SHE HAS UNDERSTOOD, THAT THE ONLY THING, ON WHAT IT WAS NECESSARY TO SPEND PETALS, AND THAT, ACTUALLY, SHE HAS FORMULATED IN THE FORM OF LAST DESIRE — THAT **CHILDREN IN THE WORLD NEVER WERE ILL, AND ALL THOSE WHO WERE ILL — HAVE BY ALL MEANS BECAME HEALTHY!** HERE SUCH THERE WAS A FAIRY TALE...

WHY I HAVE RECOLLECTED IT? BECAUSE TO ME OUR JOURNAL SEEMS TO VAGUELY REMINDING THIS FLOWER-SEVEN-FLOWER. THE ONLY THING, THAT WE CANNOT MAKE IS TO ARRANGE SO THAT CHILDREN WERE NOT ILL. **AND TO CURE ALL ILL CHILDREN WITH YOUR HELP AND IN VIEW OF THOSE MATERIALS WHICH WE PREPARE FOR YOU ON THE MOST DIFFERENT SECTIONS OF PEDIATRICS WE CAN NECESSARILY!**

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

Новые горизонты отечественной педиатрии

14–17 ИЮНЯ 2008 ГОДА В СТАМБУЛЕ (ТУРЦИЯ) СОСТОЯЛСЯ 3-й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ — EUROPAEDIATRICS-2008.

Контактная информация:

Антонова Елена Вадимовна,
пресс-секретарь Союза педиатров России
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-70-01
Статья поступила 23.06.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

6

В работе Конгресса приняли участие более 2000 ведущих ученых, практических врачей, преподавателей высших учебных заведений из 46 стран Евросоюза. Самая большая делегация — более 250 человек из 55 регионов страны — была представлена Союзом педиатров России во главе с академиком РАМН А.А. Барановым, что особо отметил Президент Конгресса профессор М. Вурал (Турция).

На торжественной церемонии открытия Конгресса Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA-UNEPSA) профессор А. Константопулос (Греция) сделал официальное объявление о проведении 4-го Европейского Конгресса педиатров 3–6 июля 2009 года в Москве. Впервые помимо непосредственно европейских педиатров в нем примут участие Американская Академия педиатрии, профессиональные ассоциации детских врачей из Китая, Индии и стран Латинской Америки при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ).

Научная программа Конгресса проходила в крупнейшем деловом и выставочном центре Стамбула, заседания шли параллельно в 5 залах. Были организованы научные симпозиумы (23), круглые столы (14), лекции и встречи с ведущими учеными (37). Одновременно с научной программой были развернуты медицинская выставка и постерная сессия, на которой 20 из 170 стендовых докладов были представлены учеными из различных регионов Российской Федерации. Необходимо отметить, что в организационном и научном комитете Европейского Конгресса впервые в истории отечественной педиатрии были и представители нашей страны — профессора А.А. Баранов и Л.С. Намазова.

Наиболее интересными вопросами, обсуждавшимися на Конгрессе, для нашей делегации явились: современные возможности пренатальной и неонатальной диагностики, вакцинация детей с хроническими болезнями, трансплантация органов и тканей, педиатрическая дерматология, «профилактика с антибиотиками и без них», новое в лечении пищевой аллергии, ранняя генетическая диагностика различных заболеваний. В качестве председателей пленарных сессий и симпозиумов были приглашены академик РАМН А.А. Баранов, профессор Л.М. Рошаль, профессор Л.С. Намазова.

Нашим ученым тоже было чем поделиться с зарубежными коллегами. Впервые в своей истории российская делегация активно участвовала в обсуждении многих актуальных проблем здоровья детей. В устных докладах, а их представителями отечественной педиатрии было сделано 12, мы рассказали об опыте лечения ревматических болезней биологическими агентами, новых возможностях оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии ультразвуковыми методами диагностики, немедикаментозном лечении бронхиальной астмы, исследовании генетических мутаций при сидеремии, диагностическом значении биопсии и электронной хромоскопии при эндоскопическом исследовании органов пищеварения, состоянии здоровья подростков на примере Ивановской области РФ, динамике цитокиновых рецепторов лимфоцитов крови при проведении аллергенспецифической иммунотерапии, организации службы неотложной хирургической помощи детям в чрезвычайных ситуациях.

New horizons of Russian pediatrics

EUROPAEDIATRICS-2008, 14–17 JUNE, ISTANBUL.

Отрадно, что с докладами выступали не только известные российские ученые, но и молодые научные сотрудники. Вне официальной программы Конгресса Союзом педиатров России в День медицинского работника для российской делегации был специально организован научный симпозиум «Аллергические заболевания в практике педиатра: от простого к сложному». С докладами выступили член-корреспондент РАМН И.В. Шахгильдян, член-корреспондент РАМН Л.М. Огородова и др. По окончании симпозиума на Стамбульской земле прозвучал Гимн педиатров России и состоялся праздничный прием, на котором детские врачи страны с воодушевлением поздравили друг друга с удивительной возможностью отметить свой профессиональный праздник в дни профессионального Форума.

В рамках работы конгресса было проведено заседание научного комитета следующего конгресса европейских педиатров — EUROPAEDIATRICS-2009, который впервые в истории СССР и России состоится будущим летом в Москве. Состав научного комитета был в целом утвержден на Международном конгрессе педиатров, состоявшемся летом 2007 года в Афинах. Возглавил научный комитет известный детский врач из Ганноверского университета (Германия), в прошлом Президент Европейской педиатрической ассоциации — профессор Й. Эрих. В состав комитета вошли многие лидеры европейской педиатрии — профессора А. Константинопулос (Греция, Афины, Президент Европейской педиатрической ассоциации), Д. Брански (Израиль, Бер-Шева), Ф. Эврар (Франция, Париж), Г. Гедике (Германия, Берлин), А. Рубино (Италия, Неаполь), Д. Ван Эссо (Испания, Барселона), Х. Лопес Дос Сантос (Португалия, Лиссабон), а также А. Баранов и Л. Намазова (Россия, Москва).

Девизом московского конгресса стала фраза, предложенная российскими педиатрами, — «Восток и Запад, Север и Юг: сбалансированное детское здравоохранение в Европе» («East and West, North and South: balanced paediatric care in Europe»).

Научный комитет обсудил проект научной программы и утвердил ее новую версию. Как было отмечено выше, Московский конгресс вызывает повышенный интерес не только у потенциальных делегатов из Европы, но также у детских врачей США и некоторых азиатских стран. Так, делегация Американской академии педиатрии выступила с инициативой участия в разработке научной программы нашего конгресса, для предварительного обсуждения которой еще до начала Стамбульского конгресса в Москву из-за океана прилетала представительная делегация американских педиатров во главе с ее Паст-Президентом профессором Дж. Беркельхамером. А Вице-президент Американской академии педиатрии профессор Э. Элден стал сопредседателем научного комитета.

Кроме того, по предложению Президента Московского конгресса европейских педиатров академика А. Баранова в состав научного комитета были внесены кандидатуры многих ведущих ученых из России и восточно-европейских стран ближнего и дальнего зарубежья: Н. Володин, Л. Рошаль, А. Румянцев, В. Таточенко, Е. Алексеева, А. Цыгин, В. Учайкин (Россия, Москва), Н. Шабалов (Россия, Санкт-Петербург), О. Ковтун (Россия, Екатеринбург), Л. Огородова (Россия, Томск), Ю. Антипкин (Украина, Киев), В. Усонис (Литва, Вильнюс), В. Матвеев (Беларусь, Минск).

Все предложенные кандидатуры были утверждены и включены в официальную версию первого анонса московского конгресса, активно распространявшегося среди делегатов.



Выступление Л.М. Рошала



Участники российской делегации

Следует подчеркнуть, что на выставке стенд Московского конгресса был одним из наиболее посещаемых.

Генеральная ассамблея Европейской педиатрической ассоциации состоялась в тот же день. Основным вопросом, обсуждавшимся на ней, была подготовка Московского конгресса. Делегаты педиатрических сообществ Европы с удовольствием рассматривали первое информационное письмо с логотипом конгресса — симпатичными матрешками и впечатляющим девизом, фотографии Центра международной торговли, где планируется проведение Московского конгресса, а также красивые виды нашей столицы. С удовлетворением были выслушаны сообщения о подготовке научной программы Московского педиатрического форума. Закрытие Конгресса стало еще одним интересным и приятным событием. Под бурные аплодисменты Президент EUROPAEDIATRICS-2008 профессор М. Вурал передал символическую эстафетную палочку Президенту EUROPAEDIATRICS-2009 академику А.А. Баранову. Затем президенты Конгресса-2008 и Конгресса-2009 вручили призовой ваучер победителю Конкурса устных докладов — им стала молодая доктор, представляющая Грецию. Этот ваучер позволит его счастливой обладательнице посетить на следующий год Московский форум. Вернувшись в Москву, педиатры Научного центра здоровья детей РАМН с удивлением обнаружили в регистратуре консультативно-диагностического центра первых пациентов из Турции.

Информацию о конгрессе «EUROPAEDIATRICS-2009» можно получить на сайте www.europaediatrics2009.org.

Вакцинация в современном мире

От редакции:

Уважаемые, читатели! В рубрике профессора В.К. Таточенко предлагаем Вашему вниманию две статьи для обсуждения актуального вопроса, который активно дискутируется не только в медицинских кругах, но и в прессе и на телевидении — «Прививаться или не прививаться?»

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

ВОЗ: Грозит ли нам пандемия гриппа?



Ведущий рубрики:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения наследственных и врожденных болезней органов дыхания Научного центра здоровья детей РАМН, заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-23-11

Сегодня журнал публикует 2 материала, касающиеся волнующего всех вопроса о вероятности новой пандемии гриппа, в частности о возможной ее связи с циркуляцией вирусов птичьего гриппа — их мутантов или рекомбинантов. Вопрос чрезвычайно сложный — как всякий прогноз, выполняемый в отношении смертельной угрозы в отсутствие достаточных фактов. Тем не менее, требования определенного ответа на этот вопрос предъявляются как теми, кто отвечает за планирование мер по защите здоровья населения, так и теми, кто хоть мало-мальски знаком с проблемой или просто слышал об угрозе птичьего гриппа.

Публикуемые материалы освещают проблему с

разных точек зрения. ВОЗ выступает как всемирное агентство, призванное предусматривать меры предупреждения и борьбы в отношении всех серьезных эпидемических болезней на земном шаре. Вспышка птичьего гриппа в ряде стран мира, особенно после эпидемии Тяжелого Острого Респираторного Синдрома, не на шутку напугавшего человечество, не могла оставить ВОЗ в стороне, особенно с учетом ее вовлеченности в мониторинг изменчивости вирусов гриппа и выработки ежегодных рекомендаций по составу актуальных на следующий год гриппозных вакцин. Думаю, читатель с интересом ознакомится с данными по распространению вирусов птичьего гриппа и его передачи от птиц людям, сопровождающейся очень высокой летальностью. И хотя передачи от человека к человеку вируса птичьего гриппа зарегистрировано не было, для такой организации как ВОЗ было бы логичным полностью отрицать возможность пандемии в результате мутации или реассортации этого вируса с вирусами гриппа человека.

ВОЗ описывает реалистический план мероприятий, который позволит человечеству во всеоружии встретить гриппозную пандемию — вызванную хоть птичьим, хоть человеческим штаммом гриппа. Этот план содержит как меры по сокращению резервуара птичьего гриппа, по эпиднадзору за возможными случаями его передачи от человека человеку, так и по созданию потенциала сдерживания пандемии (осельтамивир, вакцины) в случае ее

развития. Большую роль будет играть координация научных исследований по проблеме, а также создание Системы ООН по координации мер борьбы с гриппом (UNSIC), призванной реагировать на просьбы правительств об оказании международной поддержки в осуществлении программ борьбы с гриппом в странах, не располагающих для этого собственными ресурсами. Думаю, можно лишь одобрить эти действия вне зависимости, грозит ли человечеству пандемия птичьего гриппа или нет.

Второй материал — известнейшего исследователя гриппа в России и международного эксперта Ю.З. Гендона — как бы оппонирует позиции ВОЗ, поскольку показывает на основании имеющихся данных маловероятность пандемии птичьего гриппа. На самом деле, никаких противоречий между 2 материалами нет, поскольку Ю.З. Гендон, при всем скепсисе в отношении пандемии птичьего гриппа, не отрицает принципиальную возможность пандемии гриппа вообще. Читатель с интересом ознакомится в статье с данными по имевшим место в прошлом пандемиями гриппа, проанализировав периодичность повторения которых и возрастной состав умерших во время них, автор не нашел оснований считать, что хотя бы одна из них была вызвана недавней рекомбинацией вирусов человека и птиц. Ю.З. Гендон подробно рассматривает механизмы повышения вирулентности вирусов гриппа, в частности способные индуцировать эпизоотии. Читателя знакомят с генами и белками, определяющими видовую специфичность вирусов гриппа птиц. В статье показано несоответствие рецепторов на мембране реснитчатых клеток эпителия человека составу аминокислот в рецепторном участке птичьего вирусного гемагглютинаина, которые способны прикрепляться только к мембране кубических клеток бронхиол. Крайне низкую частоту заражения людей вирусом H5N1 автор связывает с некими особенностями муцина этих индивидуумов. Более того, мутаций рецепторного участка гемагглютинаина H5N1 также недостаточно для его превращения в пандемический. Однако автор не исключает возможности мутаций длительно циркулирующих штаммов вируса гриппа человека с резким повышением вирулентности, как это доказано в отношении слабовирулентных штаммов вирусов гриппа птиц, которые становились высоковирулентными и вызвали эпизоотии. Так что автор не отрицает возможность возникновения пандемии гриппа, но при этом призывает к усилению мер по борьбе с «нашим обычным» эпидемическим гриппом, груз которого очень велик.

А эффективность мер борьбы с гриппом путем массовой вакцинации, прежде всего организованных детей и подростков, несомненна. Даже на 8–10-кратно заниженных официальных данных о заболеваемости гриппом в России эффект массовой вакцинации очевиден: по данным ФЦГЭ Роспотребнадзора, она составляла (на 100 000) в 2004–2005 гг. около 640, а в 2006–2007 гг. — около 350; у детей соответственно цифры составили 1600 и 1050. А в 2008 г. в большинстве регионов повышение заболеваемости в гриппозный сезон практически отсутствовало.

Вакцинация в современном мире

По материалам доклада ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире, 2007 г.

Глобальная безопасность в области общественного здравоохранения в XXI веке

ПРЕДСТАВЛЕНА ОДНА ИЗ ГЛАВ ДОКЛАДА ВОЗ, ПОСВЯЩЕННАЯ ВОЗМОЖНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ В ОБЛАСТИ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ИМЕЮЩИХ МЕЖДУНАРОДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ, САМОЙ СТРАШНОЙ ИЗ КОТОРЫХ ОСТАЕТСЯ ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ГРИПП. ОТВЕТНЫЕ МЕРЫ В ОТНОШЕНИИ ДАННОЙ УГРОЗЫ НОСЯТ УПРЕЖДАЮЩИЙ ХАРАКТЕР. ОНИ ПРЕДОСТАВЛЯЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДГОТОВИТЬСЯ К ПАНДЕМИИ И, ВЕРОЯТНО, ПРЕДОТВРАТИТЬ ПРЕВРАЩЕНИЕ УГРОЗЫ В РЕАЛЬНОСТЬ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАНДЕМИЯ ГРИППА, ПТИЧИЙ ГРИПП, ПРОФИЛАКТИКА, ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ВОЗ.

Пандемический грипп: угроза безопасности, вызывающая наибольшие опасения

В отличие от мер реагирования, принятых уже после вспышки тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 г., реакция на угрозу новой пандемии гриппа была исключительно упреждающей, чему способствовало своевременное выполнение Международных медико-санитарных правил (2005 г.). Это была редкая возможность помешать превращению угрозы в реальность, воспользовавшись всеми преимуществами заблаговременного оповещения и испытав модель планирования на случай пандемии и обеспечения готовности к ней.

Однако угрозу пандемического гриппа невозможно оценить до конца, не имея представления о его связи с сезонным гриппом. Ежегодно грипп человека быстро распространяется по всему миру в виде сезонных эпидемий, в результате которых обычно наблюдается примерно от трех до пяти миллионов тяжелых случаев заболевания и от 250 000 до 500 000 смертельных случаев.

Большинство смертельных случаев, связанных в настоящее время с гриппом в промышленно развитых странах, распространено среди людей в возрасте старше 65 лет. Вирусы, вызывающие сезонный грипп, делятся на две группы — А и В. Грипп А имеет два подтипа сезонных вирусов, важных для людей: А (H3N2) и А (H1N1), первый из которых в настоящее время дает большинство смертельных случаев.

Сезонные вирусы гриппа часто подвергаются незначительным генетическим изменениям, известным как антигенный дрейф. Эти изменения требуют ежегодной коррекции состава вакцин против гриппа для защиты

населения в различных регионах мира. Наиболее эффективными вакцинами против сезонного гриппа являются те, которые изготовлены специально против циркулирующего в данный момент вируса.

Сезонные вспышки гриппа, как правило, вначале появляются на Востоке, а затем перемещаются на Запад. По этой причине вирусы, обнаруженные на раннем этапе в Азии, анализируются и используются для прогнозирования компонентов, применяемых при подготовке вакцин для следующего сезона гриппа.

На протяжении последних 50 лет генетическую информацию о постоянно изменяющихся штаммах циркулирующих вирусов гриппа, получаемую в результате безвозмездной передачи и обмена образцами вирусов между странами, об эпидемиологических тенденциях распространения гриппозной инфекции собирала обширная сеть эпиднадзора (Глобальная сеть по эпиднадзору за гриппом), действующая под руководством ВОЗ. В настоящее время сеть включает в себя 118 Национальных центров гриппа более чем в 89 странах и четыре сотрудничающих центра ВОЗ в Австралии, Великобритании, Соединенных Штатах и Японии. Наличие Национальных центров гриппа гарантирует передачу вирусных изолятов в Центры сотрудничества для непосредственной идентификации штамма.

ВОЗ также руководит сетью FluNet-геоинформационной системой на базе сети Интернет с удаленным вводом данных, обеспечивающей доступ в масштабе реального времени к последним данным о циркулирующих штаммах и эпидемиологических тенденциях по странам. Созданная в 1997 г., система FluNet вносит свой

Based on the WHO report on the world's healthcare status, 2007

Global safety in the public healthcare in the XXI century

WE ARE PRESENTING ONE OF THE CHAPTERS FROM THE WHO REPORT DEVOTED TO CRITICAL EMERGENCIES OF INTERNATIONAL IMPORTANCE IN THE PUBLIC HEALTHCARE, THE MOST FRIGHTFUL OF WHICH IS STILL PANDEMIC FLU. THE COUNTER MEASURES IN RESPECT OF THE GIVEN THREAT ARE PREEMPTIVE. THEY GIVE A CHANCE TO GET READY FOR THE PANDEMIC AND PROBABLY PREVENT THE THREAT FROM COMING TRUE.

KEY WORDS: INFLUENZA PANDEMIC, BIRD FLU, PREVENTION, WHO GLOBAL STRATEGY.

вклад в глобальный эпиднадзор за гриппом, обеспечивая исследователям и прочим лицам доступ к информации об активности гриппа.

Помимо выработки ежегодных рекомендаций по составлению вакцин против сезонного гриппа, Глобальная сеть по эпиднадзору за гриппом и FluNet выступают в качестве глобальной системы раннего оповещения о появлении вариантов и новых штаммов гриппа. Сеть надежна и достаточно чувствительна для того, чтобы выявить любой новый вирус гриппа с пандемическим потенциалом и любую вспышку заболевания, отличающуюся необычно тяжелой формой и скоростью распространения. Она сыграла ключевую роль в раннем обнаружении, исследовании и сдерживании вспышки птичьего гриппа H5N1 среди людей в Гонконге, Специальном административном районе Китая, в 1997 г.

Первые сообщения о связанных с птичьим гриппом H5N1 случаях заболевания и смерти среди людей в Гонконге, Китае появились в 1997 г. По состоянию на 6 июня 2007 г. ВОЗ получила сообщения о том, что общее число случаев заболевания достигло 310, в том числе 189 случаев со смертельным исходом. Будучи сравнительно немногочисленными, они тем не менее свидетельствуют о появлении эпидемической болезни, представляющей серьезную угрозу жизни, функционированию экономических систем и безопасности. Хотя сроки и степень тяжести пандемии предсказать невозможно, **мир получил беспрецедентное преимущество в виде заблаговременного предупреждения о возможности наступления пандемии в ближайшем будущем.** Это преимущество реализуется в полной мере для повышения глобальной готовности к пандемии в рамках Международных медико-санитарных правил (2005 г.).

Хотя грипп H5N1 впервые выделен у людей в 1997 г., группа зараженных H5N1 детей младшего возраста, многие из которых умерли, впервые была выявлена в процессе усиленного эпиднадзора за рецидивом тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 и 2004 гг. в одной из детских больниц Ханоя (Вьетнам). Эта вспышка заболевания птичьим гриппом среди людей была вызвана чрезвычайно патогенным вирусом H5N1 и сопровождалась массовыми вспышками заболевания среди домашней птицы. Это было сигналом о том, что за этим могло последовать.

Перспектива пандемии гриппа вслед за вспышкой тяжелого острого респираторного синдрома моментально встревожила весь мир, причем небезосновательно. Пандемический грипп, который намного более заразен, передается воздушно-капельным путем в течение инкубационного периода, слишком короткого для выявления и изоляции лиц, бывших в контакте с источником заражения, привел бы к гораздо более разрушительным последствиям, чем тяжелый острый респираторный синдром в Азии и Канаде, и эпидемия охватила бы весь мир всего за несколько месяцев. Более того, если бы появился абсолютно трансмиссивный пандемический вирус, распространение болезни невозможно было бы остановить. Даже столь кардинальная мера, как полный запрет международных поездок, могла бы в лучшем случае лишь на несколько недель отсрочить появление вируса в стране.

Основываясь на опыте прошлых пандемий, некоторые эксперты предсказали, что болезнь охватит около 25% мирового населения. Это составляет более 1,5 миллиарда человек — больше, чем население Китая и Соединен-

ных Штатов вместе взятых. Если этот прогноз окажется точным, воздействие, которое первая с начала века пандемия гриппа оказала бы на национальное и международное общественное здравоохранение и на экономическую и политическую безопасность, можно легко предугадать. Даже если бы вирус вызывал болезнь в относительно умеренной форме, экономический и социальный урон в результате внезапных вспышек заболеваний среди столь значительного числа людей, происходящих почти одновременно во всем мире, был бы огромным.

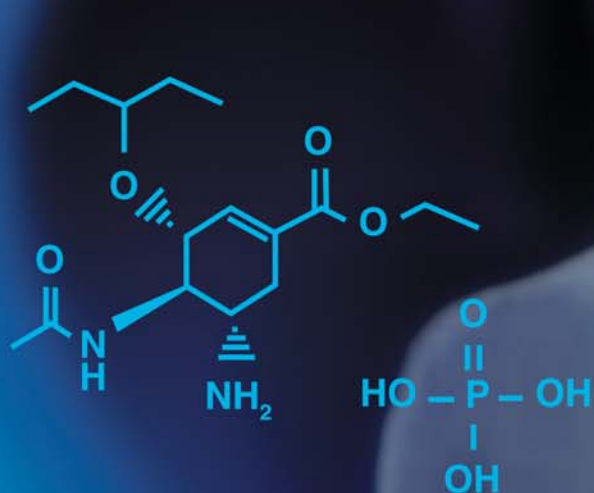
В условиях, когда ставки столь высоки, вспышки заболевания среди домашней птицы и людей во Вьетнаме, за которыми через считанные дни последовали случаи заболевания в Таиланде, вызвали всплеск исследовательской активности с участием эпидемиологов, клиницистов, вирусологов и ветеринаров. Исследователи тщательно изучили историю прошлых пандемий в поисках информации, которая могла бы пролить свет на то, чего следует ожидать и как лучше всего к этому подготовиться. Начали ускоренными темпами разрабатывать пандемическую вакцину и наращивать мощности по производству основного противовирусного препарата — осельтамивира (Тамифлю, Roche Laboratories). Глобальная сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом продолжала выявлять случаи заражения людей вирусами птичьего гриппа. Несмотря на то, что преобладало заражение людей гриппом H5N1, были выявлены случаи инфицирования людей и другими вирусами птичьего гриппа — H7 и H9. Из-за хорошо известной своей нестабильностью генетической природы вирусов гриппа невозможно предсказать, какой из вирусов птичьего гриппа станет причиной следующей пандемии, если это вообще произойдет, и когда может начаться пандемия.

К концу 2004 г. выяснилось, что вирус H5N1 особенно живуч среди птичьих популяций. Как часть стратегии борьбы с вирусом во многих странах были уничтожены десятки миллионов птиц. Вирус прочно укоренился на значительной территории Азии. Было высказано мнение, что на его ликвидацию потребуется до десяти лет. Сохранялась бы и угроза пандемии — возможно, в течение этого же периода.

Что касается людей, к концу 2004 г. умерло 72% человек, зараженных H5N1, причем район распространения инфекции был по-прежнему ограничен Вьетнамом и Таиландом. Вызывал тревогу возрастной состав заболевших, учитывая, что чаще всего заражались здоровые дети и молодые люди, которые контактировали с больными или мертвыми курами. Большинство больных с тяжелой формой болезни умерли в результате развития у них первичной вирусной пневмонии, а не от суперинфекции бактериями, являющейся одним из осложнений сезонного гриппа.

В 2005 г. начала происходить так называемая «эстафетная передача» H5N1, когда этот чрезвычайно патогенный вирус передавался от домашней птицы дикой и обратно, что позволяло ему перемещаться на большие расстояния. В июле 2005 г. вирус вышел за пределы места своего зарождения в Юго-Восточной Азии и начал распространяться, достигнув Африканского континента, Центральной Азии, Европы и Восточного Средиземноморья. Поскольку в цикл передачи теперь были вовлечены дикие птицы, перспективы быстрого сдерживания вируса представлялись еще менее обнадеживающими.

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

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

Тамифлю
осельтамивир



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031, Москва, Трубная площадь, дом 2
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

ВОЗ отследила и проверила слухи о случаях заболевания людей, число которых достигало более 30 в день. В представительства ВОЗ в странах были разосланы комплекты инструментов для полевых исследований, и была усилена подготовка к проведению полевых исследований и ответных мер. Был задействован механизм GOARN для обеспечения развертывания групп реагирования ВОЗ в 10 странах, а свыше 30 групп по оценке изучали положение в других странах.

В сентябре 2006 г. ВОЗ созвала встречу ведущих ученых, занятых исследованием вируса H5N1, для рассмотрения вопроса о том, сохранит ли H5N1 или другой вирус птичьего гриппа свою исключительную летальность, если он приобретет способность эффективно распространяться от человека к человеку. Был сделан вывод о том, что если пандемический вирус возникнет после «рекомбинации» — обмена генетическим материалом между человеческим и птичьим вирусами, — он почти наверняка станет менее патогенным. Однако если пандемический вирус останется полностью птичьим, но все же приобретет способность передаваться от человека к человеку в результате мутации, он вполне может сохранить свой нынешний уровень летальности. Во время пандемии гриппа 1918–1919 гг. летальность составляла около 2,5%. По состоянию на 1 мая 2007 г. общий показатель смертности в случаях заболевания людей вирусом H5N1, о которых имеются сообщения, превышал 58%.

К 11 апреля 2007 г. 12 стран Азии, Ближнего Востока и Африки предоставили данные об общем числе случаев заболевания среди людей и смертей, вызванных инфекцией вирусом H5N1, которые приводятся в начале данного раздела. Из них сообщения о 28 случаях, включая 14 случаев со смертельным исходом, поступили в первые месяцы 2007 г., причем большинство из них было отмечено в Египте (20 случаев, в том числе четыре со смертельным исходом) и Индонезии (6 случаев, в том числе 5 — со смертельным исходом). Вспышки среди домашней птицы, а также единичные случаи заболевания среди людей продолжались, но вирус пандемического гриппа не появился. Стало распространяться мнение, что угроза пандемии преувеличена. ВОЗ перестала систематически получать информацию, необходимую ей для оценки уровня риска и представления странам соответствующих рекомендаций. Тем не менее угроза пандемии сохраняется.

Из опыта принятия глобальных мер по обеспечению готовности к пандемии было извлечено множество уроков. Во-первых, реакция стран, затронутых вирусом, говорит о том, что они чувствовали ответственность перед международным сообществом. Это, несомненно, было результатом понимания того, что неправильное поведение страны в случае вспышки заболевания приведет к появлению пандемического вируса и от этого страдают все страны мира.

Во-вторых, неспособность затронутых вирусом стран поддерживать функционирование системы реагирования на чрезвычайные ситуации на протяжении месяцев и даже лет стала значительным препятствием, затрудняющим адекватный мониторинг и оценку степени риска. В начале периода вспышек заболевания среди людей и домашней птицы были сделаны два допущения в целях планирования действий общественного здравоохранения: то, что в ближайшее время, скорее всего, начнется пандемия и что решительные меры борьбы с вирусом у домашней птицы уменьшат риск ее возникновения.

Не лишены основания, оба эти допущения, однако, оказались неверными. Почти ни одна затронутая страна не была в состоянии проводить чрезвычайные ответные меры, первоначально столь интенсивные, в течение продолжительного времени. Многие другие страны вначале ввели соответствующие чрезвычайные меры, но не смогли поддерживать такой режим в течение длительного времени. Во многих случаях страны с ограниченными ресурсами были просто истощены продолжающейся необходимостью борьбы с вирусом, столь стойким среди птиц и столь изменчивым в отношении людей. Тем не менее необходимость мониторинга и оценки сохраняется. Международное сотрудничество в выявлении всех случаев заболевания среди людей и передаче друг другу образцов вирусов, которые их вызывают, весьма важно для составления полной картины эпидемиологической ситуации и поддержания системы в режиме быстрого реагирования. Ученые согласны с тем, что угроза пандемии гриппа H5N1 сохраняется и что вопрос о пандемии гриппа, вызванного этим или другим вирусом птичьего гриппа, остается вопросом времени, а не вероятности. В мае 2006 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, призывающую к немедленному добровольному соблюдению положений Международных медико-санитарных правил (2005 г.), касающихся птичьего гриппа и связанной с ним угрозы пандемии. Хотя Правила не вступят в силу до июня 2007 г., этот шаг к ускорению их частичного выполнения был показателем как обеспокоенности угрозой пандемии, так и, что не менее важно, убежденности в том, что пересмотренные Правила повлекут за собой перемены.

Сразу после начала осуществления Международных медико-санитарных правил (2005 г.) были предприняты многие действия по снижению риска и усилению готовности. Очевидно, что важнейшей мерой по снижению риска является борьба с эпизоотией — эквивалентом пандемии среди животных — гриппа H5N1 среди кур, потому что угроза пандемии сохраняется, пока сохраняется вирус среди популяций кур. Борьба с пандемией среди домашней птицы позволяет сократить и число возникающих время от времени случаев заражения людей.

Однако мир будет плохо подготовлен к пандемии, если меры борьбы с заболеванием домашней птицы окажутся неэффективными с точки зрения снижения риска. В этом случае, а также если H5N1 или другой вирус птичьего гриппа (в настоящее время известны 16 подтипов H и пять подтипов N) мутирует в пандемическую форму и будет выявлен начальный очаг передачи вируса от человека к человеку прежде, чем произойдет широкомасштабное распространение инфекции, **будет сделана попытка сдержать пандемию с помощью противовирусного препарата. ВОЗ, Ассоциация государств Юго-Восточной Азии (АСЕАН) и Соединенные Штаты в числе прочих создали международные запасы осельтамивира — противовирусного препарата, потенциально способного остановить передачу вируса от человека человеку в начальном очаге.** ВОЗ провела региональные симпозиумы для разработки мер по повышению готовности к сдерживанию пандемии на раннем этапе, если вмешательство будет возможно, с учетом того, что эти меры могут оказаться неэффективными с точки зрения прекращения или даже замедления распространения пандемии на начальном этапе.

Стратегические действия, предложенные ВОЗ, привязаны к шести фазам предупреждения пандемии. В настоя-

щее время мир находится в третьей фазе, при которой передача вируса от человека к человеку весьма ограничена либо отсутствует. Переход от одной фазы к другой происходит под воздействием нескольких факторов, которые включают в себя эпидемиологическое поведение болезни и характеристики циркулирующих вирусов. Переход от третьей фазы к четвертой потребовал бы применения описанных выше мер быстрого сдерживания.

Еще одна причина недостаточной готовности мира к пандемии — дефицит мощностей для производства противогриппозной вакцины. **Сейчас максимальный годовой объем выпуска трехвалентных вакцин против сезонного гриппа составляет 500 миллионов доз, что в настоящее время удовлетворяет спрос.** Если потребуются пандемическая вакцина, возникнет необходимость в больших объемах производства. В связи с этим ВОЗ разработала Глобальный план действий по производству вакцин против пандемического гриппа, направленный на увеличение мировых мощностей для производства вакцин, которые могли бы быть использованы, если бы требовалась пандемическая вакцина против H5N1 или других вирусов птичьего гриппа.

В настоящее время изготовители вакцины производят вакцины против гриппа H5N1 на основе штаммов H5N1, отобранных ВОЗ. Описанная выше Глобальная сеть по эпиднадзору за гриппом дает возможность выбора вирусов H5N1 благодаря безвозмездной передаче образцов вирусов H5N1 и других вирусов птичьего гриппа, которые заражают людей, в дополнение к передаче образцов вирусов сезонного гриппа.

Безвозмездная передача образцов вирусов гриппа H5N1 позволяет установить их генетические характеристики, чтобы определить штамм каждого вируса H5N1 и его распространенность среди людей, дает возможность разрабатывать некоммерческие диагностические тесты для использования в лабораториях системы общественного здравоохранения во всем мире для подтверждения диагноза инфекции H5N1, а также позволяет обеспечивать изготовителей вакцин и нормативные органы образцами важнейших вирусов для разработки вакцин против гриппа H5N1.

Кроме того, безвозмездная передача образцов вирусов H5N1 является решающим условием оценки риска и управления им согласно Международным медико-санитарным правилам (2005 г.), поскольку иначе эффективность глобальной готовности и глобальной безопасности в области общественного здравоохранения ставится под угрозу. В связи с этим вновь демонстрируется важная роль сотрудничества во взаимосвязанном мире.

Ведется сбор данных, чтобы определить, обеспечивают ли разрабатываемые сейчас вакцины против вируса H5N1 широкий иммунитет к трем различным группам вируса H5N1, которые сегодня инфицируют человека и являются мутациями первоначального вируса H5N1. ВОЗ анализирует эти и иные научные данные для того, чтобы определить, во-первых, могут ли вакцины против вируса H5N1 использоваться в качестве профилактиче-

ского средства так же, как сезонные вакцины; во-вторых, смогут ли эти типы вакцин предотвратить инфицирование или снизить тяжесть заболевания, если вирус H5N1 мутирует в пандемический вирус гриппа человека; и, в-третьих, следует ли использовать эти вакцины наряду с противовирусными лекарствами для ограничения на раннем этапе передачи вируса от человека человеку.

Стратегический план действий ВОЗ в отношении пандемического гриппа

С целью помочь странам в подготовке к надвигающейся угрозе пандемического гриппа ВОЗ разработала стратегический план действий в отношении пандемического гриппа и сотрудничает со странами в целях оценки их потребностей для обеспечения готовности и мер реагирования. В плане выделены пять основных направлений деятельности:

- сокращение масштабов риска инфицирования человека вирусом H5N1;
- укрепление системы раннего предупреждения;
- активизация операций по оперативному сдерживанию;
- создание потенциала для борьбы с пандемией;
- координация глобальных научных исследований и разработок.

К 1 мая 2007 г. почти все страны разработали планы готовности к пандемии птичьего гриппа и гриппа человека, базирующиеся на основных направлениях плана ВОЗ. Это радует и вселяет надежду. Кроме того, ВОЗ предприняла более 50 миссий для оказания поддержки странам, где произошли вспышки заболевания людей птичьим гриппом, и помощи в проведении лабораторных тестов, сборе образцов, эпидемиологических исследованиях, эпидемиологическом надзоре и оценке риска, мобилизации общественности и информировании о вспышках заболевания, клиническом лечении и борьбе с инфекцией, а также в организации материально-технического снабжения.

Координация и совместные действия учреждений системы Организации объединенных наций — это ключевые меры оказания поддержки странам. Тот факт, что более 70% новых и вновь возникающих болезней происходит от животных, требует более глубокого сотрудничества между учреждениями охраны здоровья животных и людей на национальном и международном уровнях. Для повышения согласованности мер по обеспечению готовности к борьбе с птичьим гриппом и потенциальной пандемией гриппа человека в 2005 г. была учреждена Система Организации Объединенных Наций по координации мер борьбы с гриппом (UNSIC). Главная обязанность UNSIC заключается в том, чтобы реагировать на просьбы правительств об оказании скоординированной и долговременной международной поддержки в осуществлении программ борьбы с птичьим гриппом и гриппом человека, причем упор делается на синергический эффект усилий отдельных учреждений системы Организации Объединенных Наций.

Вакцинация в современном мире

Ю.З. Гендон

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Пандемии гриппа: факты и предложения

В ОБЗОРЕ ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ О ПАНДЕМИЯХ ГРИППА В 1918, 1957, 1968, 1977 ГГ. И СВОЙСТВАХ ШТАММОВ ВИРУСА, ВЫЗВАВШИХ ИХ. ОБСУЖДАЮТСЯ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАНДЕМИЧЕСКИХ ШТАММОВ ВИРУСОВ ГРИППА, В ТОМ ЧИСЛЕ МУТАЦИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К ПОВЫШЕНИЮ ВИРУЛЕНТНОСТИ, А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНОСТЬ УЧАСТИЯ ПРОЦЕССА РЕАССОРТАЦИИ ВИРУСОВ ГРИППА ЧЕЛОВЕКА И ПТИЦ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПАНДЕМИЧЕСКИХ ШТАММОВ. РАССМАТРИВАЮТСЯ МЕХАНИЗМЫ ПРЕВРАЩЕНИЯ СЛАБОВИРУЛЕНТНЫХ ВИРУСОВ ГРИППА В ВЫСОКОВИРУЛЕНТНЫЕ, СПОСОБНЫЕ ИНДУЦИРОВАТЬ ЭПИЗООТИИ. ОБСУЖДАЮТСЯ ГЕНЫ И БЕЛКИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВИДОВУЮ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВИРУСОВ ГРИППА ПТИЦ, А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНОЕ ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПАНДЕМИИ ГРИППА H5N1. ВЫСКАЗЫВАЕТСЯ МНЕНИЕ О МАЛОЙ ВЕРОЯТНОСТИ ТАКОГО СОБЫТИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРИПП, ПАНДЕМИЯ.

Контактная информация:

Гендон Юрий Захарович,
доктор медицинских наук, профессор,
академик Европейской академии наук,
консультант ВОЗ
Адрес: 109088, Москва,
ул. 1-я Дубровская, д. 15,
тел. (495) 674-81-45
Статья поступила 05.11.2007 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

14

Известно, что антигенная специфичность вирусов гриппа весьма изменчива, что обусловлено двумя механизмами. Первый из них — так называемый антигенный дрейф, при котором за счет мутаций, преимущественно в антигенных участках (доменах) гемагглютинаина, происходит некоторое, но не полное, изменение антигенной специфичности гемагглютинаина, позволяющее этому белку «ускользнуть» от части антител, образовавшихся к прежде циркулировавшему штамму вируса гриппа. Такие изменения наблюдают практически каждый год, в связи с этим ВОЗ на основании изучения тысяч штаммов вирусов гриппа, выделенных от заболевших гриппом, выявляет варианты вируса и рекомендует их для приготовления гриппозных вакцин на следующий эпидемический сезон. Тем не менее люди, переболевшие гриппом в предыдущем эпидемическом сезоне, сохраняют определенный уровень иммунитета и к новым дрейфовым вариантам вируса гриппа того же серотипа. Второй механизм обусловлен способностью вирусов гриппа, геном которых состоит из 8 достаточно независимых фрагментов РНК, представляющих 8 генов этого вируса, к реассортации, то есть обмену генами при совместном размножении двух штаммов вируса, в том числе относящихся к разным серотипам. В этом случае при замене гена, кодирующего гемагглютинин одного серотипа на другой, возникает вариант, существенно отличающийся по антигенной специфичности. При эпидемиях, вызванных дрейфовыми вариантами в пределах одного и того же серотипа, обычно заболевают приблизительно 10% населения, но при смене гемагглютинаина одного серотипа на другой возникают пандемические штаммы вируса, приводящие к заболеванию гриппом 40–60% населения. Тем не менее при определенных мутациях могут возникать высоковирулентные штаммы вируса гриппа даже в пределах одного и того же циркулирующего серотипа, как это наблюдали при некоторых эпизоотиях гриппа птиц (см. ниже). Кроме того, возвращение определенного серотипа вируса гриппа человека через 60–70 лет после прекращения его циркуляции, когда у большинства населения моложе 60–70 лет иммунитет к нему отсутствует, также может привести к возникновению пандемии. Анализ заболеваемости и распространенности гриппа позволил выявить пандемии этого заболевания начиная с XVII века [1]. Первая пандемия гриппа, начавшаяся в России весной 1729 г., распространилась в страны Европы и

Yu.Z. Gendon

I.I. Mechnikov Vaccine and Sera Research Institute,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Influenza pandemic: facts and suggestions

THE REVIEW HIGHLIGHTS DATA ON THE INFLUENZA PANDEMIC IN 1918, 1957, 1968, 1977 AND VIRUS STRAIN PROPERTIES, WHICH CAUSED THEM. THE AUTHOR CONSIDERS GENESIS MECHANISMS OF THE PANDEMIC FLU STRAINS, INCLUDING MUTATIONS, RESULTING INTO THE INCREASE OF VIRULENCE, AS WELL AS AN OPPORTUNITY FOR THE PROCESS OF THE HUMAN AND BIRD FLU REASSORTION TO TAKE PART IN THE GENESIS OF THE PANDEMIC STRAINS. THE AUTHOR ALSO EXAMINES THE MECHANISMS FOR TURNING LOW VIRULENT FLU VIRUSES INTO HIGH VIRULENT ONES ABLE TO INDUCE EPIZOOTIC OUTBREAKS. THE WORK DISCUSSES GENES AND PROTEINS, DEFINING SPECIFIC CHARACTER OF THE AVIAN FLU VIRUSES AND PROBABLE H5N1 FLU PANDEMIC APPEARANCE. THE AUTHOR THINKS IT QUITE UNLIKELY FOR SUCH AN EVENT TO OCCUR.

KEY WORDS: FLU, PANDEMIC.

Америки. Эта пандемия имела две волны, при этом вторая была наиболее серьезной. Следующая пандемия гриппа также возникла в XVIII веке (1781–1782) и началась осенью в России и, возможно, в Китае, и вновь вызвала две волны заболевания гриппом в странах Европы, Америки и Азии. Пандемия гриппа 1830–1832 гг. началась зимой в Китае, распространилась в Европу, Азию и Америку и имела две волны, причем вторая волна вновь была наиболее тяжелой. Пандемия гриппа 1889–1892 гг. началась в России, охватила все страны и имела три волны, наиболее тяжелой была вторая волна [3]. Пандемию 1900 г. наблюдали в странах Европы, Америки и Австралии. Пандемия 1918–1919 гг., начавшаяся весной 1918 г. в США и Китае, поразила страны всех континентов, и вновь наиболее тяжелой была вторая волна. Пандемия 1957–1958 гг. началась в Китае, охватила все страны, так же, как и пандемия 1968–1969 гг. Последнюю пандемию гриппа наблюдали в 1977–1978 гг., началась она в Китае и России и оказалась наименее тяжелой.

Анализ смертности от гриппа и его осложнений при пандемиях, возникших в конце XIX — начале XX века, показал, что она была весьма высокой. Во время пандемии 1889–1892 гг. от гриппа умерли приблизительно 6 млн человек, при пандемии 1900 г. — 2 млн, а во время наиболее тяжелой пандемии 1918–1919 гг. — 50 млн или более. Количество умерших во время пандемии 1957–1958 гг. оценивают в 4 млн человек, пандемии 1968–1969 гг. — 2 млн; при пандемии 1977–1978 гг. смертность была низкой [1, 3]. Поскольку вирус гриппа человека был открыт только в 1933 г., выделить и охарактеризовать вирусы, вызвавшие пандемии 1889 и 1900 гг., не представлялось возможным. Тем не менее ретроспективный анализ антител в сыворотках крови людей, живших в конце XIX — начале XX веков, позволил высказать предположение, что пандемию 1889 г. вызвал вирус серотипа A/H2, пандемию 1900 г. — A/H3 [3]. Для четырех пандемий XX века удалось точно идентифицировать возбудителя. Пандемию 1918 г. вызвал вирус гриппа A/H1N1, 1957 г. — A/H2N2, 1968 г. — A/H3N2, 1977 г. — A/H1N1.

Во время пандемии 1918 г. вирус гриппа выделен не был, однако ретроспективный анализ антител в сыворотках людей, живших во время этой пандемии, показал, что он относится к серотипу H1N1 [4]. В XXI веке удалось подробно исследовать возбудителя этой пандемии, поскольку в телах людей, умерших от гриппа в 1918 г., были обнаружены участки генома (РНК) вируса. Таким путем удалось выявить все 8 генов вируса гриппа, определить последовательность нуклеотидов в этих генах и с помощью генной инженерии восстановить вирус и исследовать его патогенность. Исследования, проведенные в лаборатории Таубенбергера, показали, что гемагглютинин H1 этого вируса сходен, но не идентичен гемагглютинину ни одного из 16 серотипов вирусов гриппа птиц, циркулирующих в настоящее время. Более того, этот гемагглютинин отличался и от гемагглютинина вируса гриппа птиц, который циркулировал до начала пандемии 1918 г. [3]. Полностью реконструированный штамм вируса гриппа 1918 г. оказался высоковирулентным для мышей, причем реассортанты, содержащие гены, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу вируса 1918 г., а все остальные гены обычных эпидемических штаммов вируса гриппа человека, сохраняли высокую вирулентность для мышей [3]. Даже реассортант, который содержал только ген гемагглютинина вируса 1918 г., а остальные 7 генов вируса гриппа человека, сохранял высокую вирулентность для мышей, вызывая патологические изменения в легких, сходные с теми, которые наблюдали у людей, умерших во время пандемии 1918 г. [5]. Отсюда был

сделан вывод, что высокая вирулентность пандемического штамма вируса гриппа H1N1 1918 г. обусловлена, главным образом, особенностью его гемагглютинина.

Анализ последовательности нуклеотидов и аминокислот в гемагглютине, нейраминидазе и белке NS вируса 1918 г. не выявил мутаций, в том числе в участке расщепления гемагглютинина, которые могли бы объяснить высокую вирулентность этого вируса. Однако при анализе гемагглютинина было выявлено отсутствие полисахарида в одном из обычно гликозилированных сайтов гемагглютинина [3]. Было высказано предположение, что гликозилированные участки пептида, расположенные около места расщепления гемагглютинина на две молекулы (HA1 и HA2) могут влиять на процесс расщепления, который очень важен для образования инфекционных вирионов вируса гриппа, поскольку вирионы, содержащие нерасщепленный гемагглютинин, не обладают инфекционностью [6, 7]. Такого рода мутации могут быть причиной перехода невирулентных штаммов вируса гриппа в высоковирулентные.

Изучение генов полимеразного комплекса штамма 1918 г., включающего белки PA, PB1 и PB2, выявило отличия от полимеразного комплекса вирусов гриппа птиц по 10 аминокислотам [3].

По мнению авторов из лаборатории Таубенбергера, тщательно изучивших вирус гриппа 1918 г., этот пандемический вирус H1N1 не возник путем реассортации с вирусом гриппа птиц непосредственно перед началом пандемии, но, скорее всего, прошел длительный путь эволюции [3]. Важно отметить, что анализ смертности во время пандемии 1918 г. показал, что 99% случаев смертельных исходов приходилось на людей моложе 65 лет, в основном на людей в возрасте 20–40 лет [3, 5]. На основании этих данных было высказано предположение, что люди старше 65 лет имели определенный уровень иммунитета к вирусу гриппа H1 1918 г. в результате контакта 65 лет назад с вирусом H1, имевшим антигенное сходство с пандемическим штаммом 1918 г. [8].

В отношении пандемических штаммов вируса гриппа, вызвавших пандемии 1957–1958 и 1968–1969 гг., было высказано мнение, что эти вирусы являются реассортантами между вирусами гриппа человека и птиц [9, 10]. Действительно, вирус гриппа A/H2N2, вызвавший пандемию 1957–1958 гг., имел сходство с вирусами гриппа птиц по структуре гена, кодирующего белок PB1 (данные получены при анализе эволюционного дерева, построенного при изучении последовательности нуклеотидов этого гена) [9]. Гены, кодирующие белки PA, NP, M и NS, происходили от циркулировавшего ранее вируса гриппа человека H1N1, а происхождение генов, кодирующих гемагглютинин, нейраминидазу, а также белки PB1 и PB2, было не ясным [10]. Анализ генов, кодирующих гемагглютинин вируса гриппа человека, выделенного в 1957 г., и вируса гриппа птиц H2N2, выявил лишь 22% гомологии. Таким образом, нет никаких данных, что гемагглютинин вируса гриппа человека H2N2 был унаследован от вируса гриппа птиц.

Как уже отмечалось выше, антитела к вирусу H2 выявляли в сыворотках людей, живших в конце XIX века, причем эти сыворотки были взяты до начала пандемии 1957 г., и эти антитела хорошо реагировали с гемагглютинином пандемического вируса 1957 г. [4]. Было обнаружено, что во время пандемии 1957–1958 гг. люди пожилого возраста поражались гриппом значительно реже, чем лица молодого возраста, поэтому было высказано предположение, что пожилые люди контактировали с аналогичным по антигенной специфичности вирусом гриппа H2 во время пандемии 1889–1892 гг., в результате чего сохранился определенный иммунитет к нему [11].

У пандемических штаммов А/Н3N2, вызвавших пандемию гриппа 1968–1969 гг., нейраминидаза по антигенной специфичности оказалась сходной со штаммами гриппа человека А/Н3N2, циркулировавшими до 1918 г. Тем не менее, гемагглютинин обладал антигенной специфичностью, сходной с гемагглютинином Н3 вируса гриппа птиц [10]. При анализе пандемического штамма 1968 г. (Н3N2) оказалось, что все гены, кроме гемагглютинина, происходили от предыдущего вируса гриппа человека Н2N2, а ген, кодирующий гемагглютинин, имел 92% гомологии с соответствующим геном вируса гриппа уток [10]. Впрочем, следует отметить, что исследуемый штамм вируса гриппа уток имел гемагглютинин Н7. Что касается гена, кодирующего белок РВ1, то, в отличие от данных предыдущего автора, было показано, что этот ген не сходен с геном РВ1 пандемического штамма Н2N2, но, возможно, также происходит от вируса гриппа птиц (но не того же самого, что штамм Н2N2) [9]. Как и при изучении пандемического штамма Н2N2, было обнаружено, что в сыворотках пожилых людей, живших в начале XX века, которые были взяты до начала пандемии 1968 г., обнаруживались антитела к гемагглютинуину Н3, сходные по антигенной специфичности с антителами в сыворотках людей, переболевших гриппом в 1968 г. [4]. Эти данные позволили предположить, что такой же штамм вируса гриппа с гемагглютинином Н3 циркулировал и вызвал пандемию в начале XX века.

Во время пандемии 1977–1978 гг., вызванной вирусом гриппа А/Н1N1, заболеваемость была умеренной, хотя наблюдалась во многих странах мира. При этом в основном заболевали люди в возрасте до 20 лет. Как известно, вирус гриппа Н1N1 прекратил циркуляцию в 1957 г., что и объясняет, почему люди, родившиеся после 1957 г., чаще заболевали гриппом во время этой пандемии. У более старших возрастных групп сохранялся определенный иммунитет к вирусу Н1N1 за счет контакта с этим вирусом до 1957 г. Интересно, что как по антигенной специфичности гемагглютинина, так и по последовательности нуклеотидов в генах, пандемический вирус Н1N1 не отличался от вирусов Н1N1, циркулировавших до 1957 г. [12]. Происхождение пандемического вируса Н1N1, не отличавшегося от вируса Н1N1, циркулировавшего 20 лет назад, остается не ясным. Возможно, этот вирус имеет лабораторное происхождение. В последнее время большое внимание уделяется вирусам гриппа птиц, особенно высоковирулентному вирусу А/Н5N1. В 1997 г. во время эпизоотии гриппа кур, вызванной вирусом гриппа птиц А/Н5N1, этот вирус инфицировал в Гонконге 18 человек, из которых 6 умерло. В последующие годы эпизоотии гриппа домашних птиц, вызванные тем же серотипом вируса, наблюдали в 12 странах Азии и Европы, и общее количество людей, заболевших при контакте с инфицированной птицей, за 10 лет, прошедших после первых случаев заболевания, достигло почти 300 человек, из которых погибло 60–70%. В связи с этими событиями было высказано опасение, что высоковирулентный вирус гриппа птиц может вызвать пандемию гриппа у людей.

Следует отметить, что случаи заболевания людей имели место и при контакте с другими серотипами вируса гриппа птиц, в том числе А/Н7N7, А/Н7N2 и А/Н9N2, тем не менее наибольшее количество заболеваний приходится именно на вирус А/Н5N1. Впрочем, при сравнении общего количества людей, имевших контакт с птицей, инфицированной вирусом Н5N1, и количеством заболевших, оказалось, что риск передачи заболевания очень низкий — приблизительно 1 на 10 000 лиц, контактировавших с инфицированной домашней птицей (по другим расчетам — 1 на 100 000). Анализ возможной бессимптомной инфекции у контактных лиц показал, что такие случаи либо вообще отсутствуют,

либо возникают крайне редко. Очень важно, что за 10 лет тщательного изучения инфекции людей, вызванной вирусом Н5N1, не было обнаружено четко доказанной передачи этого вируса от заболевших людей контактным.

Одним из важных компонентов видовой специфичности вирусов гриппа человека и птиц считают соответствие или несоответствие рецепторов на мембране клеток человека или птиц составу аминокислот в рецепторном участке вирусного гемагглютинина. Было показано, что у вирусов гриппа человека в рецепторной области гемагглютинина в наиболее важных для видовой специфичности позициях 226 и 228 содержатся аминокислоты лейцин и серин соответственно; эта рецепторная область распознает и прикрепляется к рецептору на мембране человеческих клеток, который содержит на конце 6^й сиал-(N-ацетиллактозамин) (Neu 5Acα2–6 Gal), а у вирусов гриппа птиц в тех же позициях содержатся аминокислоты глутамин и глицин и рецепторный участок гемагглютинина этих вирусов распознает на мембране клеток птиц рецептор, который содержит на конце 3^й-(N-ацетиллактозамин) (Neu 5Acα2–3 Gal). Эти различия и являются одним из важных факторов неспособности вирусов гриппа птиц инфицировать клетки человека, а вирусов гриппа человека — клетки птиц.

В дыхательном тракте человека рецепторы с Neu 5Acα2–6 Gal содержатся в клетках слизистых оболочки носа, глотки, трахеи и бронхов. В то же время в нециллиарных кубовидных клетках бронхов и альвеол экспрессируется рецептор, содержащий Neu 5Acα2–3 Gal. Было показано, что вирусы гриппа человека преимущественно инфицируют клетки верхних дыхательных путей человека, а вирусы гриппа птиц Н5N1 прикрепляются в основном к клеткам нижнего отдела дыхательных путей человека [1, 3]. Следует подчеркнуть, что вирусы гриппа, проникающие в нижние отделы дыхательных путей человека, могут блокироваться муцином, который вырабатывается клетками этого отдела, и даже в том случае, если вирус может распознавать рецепторы с Neu 5Acα2–3 Gal, он не сможет инфицировать клетки. Не исключено, что защитным действием муцина объясняется столь низкая заболеваемость людей при контакте с инфицированной птицей, а также отсутствие передачи вируса Н5N1 от заболевшего человека контактному. В то же время нарушение синтеза муцина (вероятно, довольно редкое) может оказаться одним из факторов, облегчающих инфицирование людей вирусами гриппа птиц.

Некоторые исследователи считают, что в том случае, если у вируса гриппа птиц Н5N1 возникнут мутации, которые приведут к замене в рецепторной области гемагглютинина наиболее важных для видовой специфичности аминокислот (возможно, всего двух аминокислот), такой мутантный вирус окажется способным распознавать рецепторы человеческих клеток даже в верхних дыхательных путях и сможет инфицировать большое количество людей, и передаваться при контакте. Недавно среди 21 изолята вируса гриппа птиц Н5N1, выделенных от заболевших людей, было обнаружено три такого рода мутанта, способных распознавать оба типа рецепторов, типичных как для человеческих, так и птичьих клеток. При этом в гемагглютинине одного мутанта выявлены мутации двух аминокислот в позициях 192 и 223, другого — в позициях 139 и 182, у третьего — в позициях 75, 123 и 193. Авторы полагают, что для изменения видовой специфичности гемагглютинина вируса гриппа птиц необходимо две и более мутаций в рецепторном участке гемагглютинина [13]. Можно полагать, что такие вирусы действительно имели возможность распознавать и проникать в клетки верхнего отдела дыхательных путей человека. Тем не менее до сих пор нет данных о том, что при инфицировании людей, в том числе, видимо, и такими

мутантными вирусами, наблюдалась контактная передача вируса. Вероятно, изменения только рецепторного участка гемагглютинаина еще недостаточно для успешной и значительной репродукции вируса гриппа птиц при инфицировании людей, а также для передачи контактными лицами.

Существуют данные, что видовую специфичность вирусов гриппа, помимо рецепторного участка гемагглютинаина, определяют и другие вирусные белки. Установлено, что белок NP также участвует в определении видовой специфичности вирусов гриппа. Реассортант, содержащий ген NP вируса гриппа птиц, а остальные гены — вируса гриппа человека, оказался слабопатогенным для белых обезьян [14]. Недавно появились данные об участии белков полимеразного комплекса в определении видовой специфичности вирусов гриппа. Оказалось, что мутации в белке PA увеличивают репродукцию вирусов в клетках млекопитающих, мутации в белках PB2 и NP усиливают транскрипцию и репродукцию вируса в этих клетках, а мутация в белке PB1 увеличивает репродукцию вирусов гриппа птиц как в клетках млекопитающих, так и птиц [15]. В белке PB2 в позиции 627 у вирусов гриппа человека содержится лизин, а у вирусов гриппа птиц — глутамин. Реассортант, содержащий ген, кодирующий белок PB2 вируса гриппа птиц, а остальные гены — вируса гриппа человека, плохо размножался в человеческих клетках [16]. Вирус гриппа человека, содержащий ген, кодирующий белок PB1 вируса гриппа птиц, практически не размножался в клетках млекопитающих и белых обезьян [14].

Эти данные свидетельствуют, что вирус гриппа птиц с немутантным полимеразным комплексом не сможет репродуцироваться в клетках людей достаточно интенсивно и передаваться при контактах. Нейраминидаза и белок NS также участвуют в определении видовой специфичности вируса гриппа.

Получены данные, что белок M современных эпидемических штаммов вируса гриппа человека «мешает» образованию реассортантов, которые могли бы содержать гены, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу вирусов гриппа птиц, а остальные гены — вируса гриппа человека. Отсюда был сделан вывод, что образование такого рода реассортантов между циркулирующими в настоящее время вирусами гриппа человека и вирусами гриппа птиц может оказаться весьма затруднительным [2].

Весьма важные данные были получены при заражении хорьков реассортантами вирусов гриппа человека и птиц. При интраназальном инфицировании хорьков вирусом гриппа человека H3N2 наблюдали хорошее размножение вируса и передачу инфекции контактными хорькам. При заражении хорьков вирусом гриппа птиц H5N1 вирус в организме животных не размножался и не передавался контактными животным. Реассортант, содержащий гены, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа птиц H5N1, а остальные 6 генов — вируса гриппа человека H3N2, не размножался при инфекции хорьков и не передавался контактными животным. Аналогичные данные получены при заражении хорьков реассортантом, содержащим гены, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа человека H3N2, а остальные гены — вируса гриппа птиц H5N1 [17]. Эти результаты еще раз свидетельствуют в пользу того, что для изменения видовой специфичности вируса гриппа птиц мутаций в рецепторной области гемагглютинаина недостаточно, а также четко демонстрирует, что замена гемагглютинаина вируса гриппа птиц на гемагглютинин вируса гриппа человека путем реассортации, равно как и замена гемагглютинаина вируса гриппа человека на этот белок вируса гриппа птиц, не приводит к размножению таких реассортантов в орга-

низме хорьков, которые высокочувствительны к вирусу гриппа человека.

Пандемические штаммы вирусов гриппа человека, как правило, обладают большей вирулентностью по сравнению с эпидемическими штаммами вируса. С точки зрения механизмов возникновения высоковирулентных вариантов вируса гриппа следует остановиться на двух весьма интересных эпизоотиях гриппа птиц, одну из которых наблюдали в США в 1983–1984 гг., другую — в Северной Италии в 1999–2000 гг. В США до начала эпизоотии в апреле 1983 г. в Пенсильвании циркулировал практически непатогенный вирус гриппа A/H5N2. В октябре 1983 г. этот вирус приобрел высокую вирулентность и вызвал эпизоотию с гибелью огромного количества птиц (17 млн кур пришлось уничтожить [6]). Сравнительный анализ свойств непатогенного и высоковирулентного штаммов вируса показал, что при заражении вирусами культуры ткани для расщепления гемагглютинаина невирулентного штамма требуется трипсин, а у вирулентного штамма гемагглютинин расщеплялся без трипсина. Следует отметить, что расщепление гемагглютинаина на две цепочки — HA1 и HA2 — крайне важно для образования инфекционных вирионов. Последовательность аминокислот обоих штаммов в области пептида у места расщепления гемагглютинаина была сходной, и различия в расщеплении гемагглютинаина нельзя было связать с заменой аминокислот в этой области. Тем не менее были обнаружены различия аминокислот белка HA1 в позициях 13, 69 и 123, а HA2 — в позиции 501. Было обнаружено, что молекулярная масса цепочки HA1 авирулентного штамма была несколько выше, чем таковая этой цепочки вирулентного вируса, но поскольку делеций или вставок аминокислот в цепочку HA1 не обнаружили, был сделан вывод, что наблюдаемое изменение связано с потерей полисахарида в одном гликозилированном участке гемагглютинаина, обусловленной, видимо, мутацией аминокислоты в позиции 13, и что потеря этого полисахарида может облегчать доступ ферментов, распознающих последовательность аминокислот в месте расщепления гемагглютинаина, что сопровождается более интенсивным формированием инфекционных вирионов и, как следствие, повышением вирулентности вируса [6].

Другая эпизоотия гриппа птиц, которая произошла в Северной Италии, была вызвана вирусом гриппа A/H7N1. Так же, как и в Пенсильвании, до начала эпизоотии в Италии вирус гриппа H7N1 циркулировал в 1999 г. и был слабопатогенным. В конце 1999 г. этот штамм вируса превратился в высокопатогенный и вызвал эпизоотию гриппа. Анализ генома слабовирулентного и высоковирулентного штаммов показал, что высоковирулентный вирус в области расщепления гемагглютинаина содержит большее количество основных аминокислот, кроме того, отмечено появление полисахаридов в двух сайтах полипептида около участка расщепления гемагглютинаина в позициях аминокислот 123 и 149. Анализ реассортантов, имевших и не имевших дополнительных полисахаридов, показал, что репродукция реассортанта без двух дополнительных полисахаридов была в 100 раз меньше, чем у реассортанта с таковыми. Авторы сделали вывод, что полисахариды в позициях 123 и 149 повышают вирулентность вируса за счет улучшенного расщепления гемагглютинаина и усиления образования инфекционных вирионов [7].

Серьезный сравнительный анализ авирулентных и возникших из них высоковирулентных штаммов вирусов гриппа птиц показал, что как утрата, так и появление дополнительных гликозилированных сайтов в пептиде, примыкающем к области расщепления гемагглютинаина, может влиять на расщепление этого белка [6, 7], что, как уже упоминалось,

крайне важно для образования инфекционных вирионов вируса гриппа. Что касается пандемий гриппа у людей, вызванных вирусами гриппа животных, то такого рода прецедент уже имел место. В США в 1976 г. пять солдат заболели гриппом, и один из них умер. От заболевших солдат был выделен вирус гриппа свиней H1N1; поскольку в то время считали, что пандемию гриппа 1918 г. вызвал вирус гриппа свиней H1N1, было высказано опасение, что может вновь возникнуть пандемия гриппа и принято решение приготовить вакцину из выделенного штамма и провести массовую вакцинацию населения [17]. Через 7 мес была приготовлена инактивированная вакцина, и осенью 1976 г. были иммунизированы приблизительно 35 млн человек. При этой вакцинации частота осложнений в виде синдрома Гийена–Барре была в 6 раз выше, чем при использовании вакцин из вирусов гриппа человека. Тем не менее пандемии, вызванной вирусом гриппа свиней H1N1, так и не возникло.

Таким образом, анализ штаммов вируса гриппа, вызвавших пандемии XX века, показал, что пандемический штамм вируса гриппа H1N1, вызвавший пандемию 1918–1919 гг., возник не в результате реассортации с вирусом гриппа птиц непосредственно перед пандемией, а прошел, вероятно, длительный путь эволюции. Данные о низкой смертности пожилых людей во время этой пандемии позволяют предположить, что вирус гриппа H1N1 со сходной антигенной специфичностью гемагглютинина мог циркулировать 60–65 лет назад, в результате чего у людей, живших в это время и контактировавших с этим вирусом, сохранился частичный иммунитет к пандемическому штамму H1N1 1918 г. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что высокая вирулентность этого вируса связана с особенностями гемагглютинина, возможно, с утерей полисахарида в одном из сайтов около участка расщепления гемагглютинина, что могло усилить расщепление последнего и, как следствие, повысить образование инфекционных вирионов, как это имело место с высоковирулентным вирусом гриппа птиц H7N1, вызвавшим эпизоотию в Пенсильвании в 1983 г.

Высказывалось мнение, что штаммы вируса гриппа, вызвавшие пандемию в 1957–1958 гг. (H2N2) и в 1968–1969 гг. (H3N2), возникли в результате реассортации с вирусами гриппа птиц, от которых они унаследовали гены, кодирующие наружные белки вириона. В то же время в отношении пандемического штамма вируса гриппа 1957 г. какие-либо данные о том, что он унаследовал гены наружных белков вириона от вируса гриппа птиц, не получены [10]. Что касается гена PB1, то он, вероятно, происходит от вируса гриппа птиц [9]. В отношении пандемического штамма 1968 г. считается, что гемагглютинин этого штамма унаследован от вируса гриппа утки [10]. Впрочем, у последнего гемагглютинин относится к серотипу H7 и довольно трудно объяснить, как он мог превратиться в гемагглютинин H3 пандемического штамма 1968 г. Кроме того, данные о том, что антитела, взятые до начала пандемий 1957 и 1968 гг. у пожилых лиц, живших в конце XIX — начале XX века, хорошо реагировали с гемагглютинином H2 (1957 г.) и H3 (1968 г.), а также низкая смертность пожилых людей во время этих пандемий могут свидетельствовать в пользу того, что вирусы H2 и H3 с антигенной специфичностью, сходной с пандемическими штаммами 1957 и 1968 гг., могли циркулировать в конце XIX (H2) и начале XX (H3) веков.

Существует мнение, что именно потому, что в пандемических штаммах H2N2 1957 г. и H3N2 1968 г. содержится гемагглютинин, отличный по антигенной специфичности от соответствующих гемагглютининов вирусов гриппа, и возникла пандемия с высокой заболеваемостью людей. Впро-

чем, если учесть, что вирус гриппа человека H2N2 исчез из циркуляции с начала XX века и появился лишь в 1957 г., а вирус H3N2 не циркулировал после 1918 г. и появился только в 1968 г., можно полагать, что если бы те же штаммы вируса гриппа H2N2 и H3N2, которые циркулировали в конце XIX — начале XX века вновь появились через 60 лет, то они могли вызвать очень высокую заболеваемость у людей до 60 лет. Действительно, как отмечалась выше, смертность пожилых людей во время пандемии 1957–1958 гг. была довольно низкой.

Филогенетический анализ позволяет предположить, что пандемический штамм вируса гриппа H2N2 возник путем реассортации с вирусом гриппа птиц непосредственно перед началом пандемии 1957 г., однако в этом случае невозможно объяснить факт наличия у людей, живших 60–65 лет назад, антител, хорошо реагирующих с гемагглютинином пандемического штамма H2N2 [18]. Что касается сходства генов, кодирующих гемагглютинин и белок PB1 у пандемических штаммов и вирусов гриппа птиц, то такого рода сходство можно объяснить общим происхождением вирусов гриппа человека и птиц из единого предшественника. В течение тысячелетней эволюции вирусы гриппа адаптировались к определенным хозяевам и при этом наиболее существенные изменения должны были произойти лишь в определенных генах или даже в некоторых участках таких генов, кодирующих белки, которые участвуют в распознавании рецепторов и регулируют репродукцию вирусов в клетках хозяина, к которому адаптировался вирус. При этом другие участки генов и другие гены могли сохранять консервативность. Следовательно, сходство последовательности нуклеотидов в значительных участках генов вирусов гриппа человека и вирусов гриппа других животных вполне возможно. Известно, например, что более 90% генов в хромосомах человека и мыши сходны. Следует отметить, что на основании частоты мутаций в генах вирусов гриппа было высказано предположение, что все серотипы вирусов гриппа птиц (а их 16) могли возникнуть из общего предшественника на протяжении 3000 лет [1].

Конечно, более четкий ответ о происхождении пандемических штаммов вирусов гриппа человека можно было бы получить при сравнении пандемических штаммов 1957 и 1968 гг. с вирусами гриппа человека, которые циркулировали ранее (в XIX или начале XX веков), однако таких изолятов вирусов гриппа H2N2 и H3N2, к сожалению, нет.

Нельзя исключить, что штаммы вирусов гриппа человека A/H1N1, A/H2N2 и A/H3N2 возникли давно и циркулировали в течение длительного времени (сотен, а может быть, и тысяч лет) и время от времени вызывали пандемии в результате того, что определенные серотипы исчезали из циркуляции на долгое время (60–70 лет), а потом опять возвращались, когда у большинства людей уже не было иммунитета к ним, что и приводило к массовому заболеванию людей с высокой смертностью. Тем не менее появление высоковирулентных вирусов гриппа совсем не обязательно должно быть связано с возвращением давно исчезнувшего серотипа вируса или реассортацией. Если учесть данные анализа штаммов вируса гриппа птиц, вызвавших эпизоотию в Пенсильвании (1983 г.) или в Северной Италии (1999 г.), не исключено, что даже постоянно циркулирующие вирусы гриппа человека, например A/H3N2 и A/H1N1, которые обладают средней и слабой патогенностью, особенно вирус H1N1, могут в результате некоей мутации резко повысить вирулентность и вызвать пандемию.

Серьезный вопрос, на который пока нет определенного ответа, — где и как могли сохраняться инфекционные штаммы вируса гриппа человека, на долгие годы исчезающие из циркуляции среди людей и вновь появившиеся (особенно

учитывая тот факт, что персистенцию вирусов гриппа у людей наблюдают исключительно редко). Что касается возможности возникновения пандемии у людей, вызванной вирусом гриппа птиц H5N1, то, во-первых, как уже упоминалось выше, за 10 лет, прошедших после первых случаев инфицирования вирусом H5N1, частота заболевания (по отношению к общему количеству людей, контактировавших с зараженной птицей) не увеличилась, несмотря на появление штаммов, обладающих рядом мутаций, в частности, в рецепторной области гемагглютинаина. Во-вторых, в ряде исследований было показано, что для возникновения штамма вируса гриппа птиц H5N1, способного инфицировать многих людей, интенсивно размножаться и передаваться контактными лицам, изменения только рецепторного участка гемагглютинаина в сторону распознавания рецепторов клеток человека недостаточно. Необходимы мутации и в ряде других белков, участвующих в определении видовой специфичности вируса гриппа, в частности белков полимеразного комплекса, а также белков NP и NS. Возможность одномоментного возникновения мутации в различных вирусных белках, причем в совершенно определенных позициях аминокислот, маловероятно. Следует учесть, что штаммы вирусов гриппа птиц с мутацией, изменяющей видоспецифичность одного белка, например рецепторного участка гемагглютинаина, будут хуже размножаться в клетках птиц и, скорее всего, будут вытеснены из циркуляции и не смогут вызвать эпизоотии, что весьма важно для контактов человека с заболевшей птицей и последующего инфицирования.

На основании накопленных к настоящему времени данных можно сделать вывод, что возникновение пандемии, вызванной вирусом гриппа птиц H5N1, маловероятно.

Что касается времени возникновения пандемий гриппа, то ряд исследователей, например академик А. Смородицев, д-р Френсис и ряд других, считали, что пандемии могут возникать каждые 10–15 лет. Тем не менее со времени

последней пандемии в 1977 г. прошло 30 лет, но новой пандемии гриппа не возникло. Существуют предположения, что пандемии гриппа возникают в периоды циклов повышенной активности солнца, и действительно, для пандемий 1957, 1968 и 1977 гг. такое совпадение имело место [19]. Впрочем, после 1977 г. уже несколько раз наблюдали циклы повышенной активности солнца (например, в 1999 г.), но пандемия так и не возникла.

Если проанализировать время между пандемиями гриппа, вызываемыми одними и теми же серотипами вирусов гриппа человека (H2 — 1889 и 1957 гг.; H3 — 1900 и 1968 гг.), то промежуток между исчезновением вируса и его появлением вновь составляет 60–70 лет. С этих позиций наиболее вероятным кандидатом в пандемический штамм является вирус гриппа человека H2N2, исчезнувший из циркуляции примерно 40 лет назад. Впрочем, как уже отмечалось выше, нельзя исключить возможность резкого повышения вирулентности длительно циркулирующих штаммов вируса гриппа человека в результате мутаций, которые сходны с теми, которые привели к превращению слабовирулентных штаммов вирусов гриппа птиц в высоковирулентные, вызвавшие эпизоотии (см. выше).

В целом следует отметить, что предсказание времени возникновения пандемии гриппа и вируса, который вызовет эту пандемию, — занятие неблагодарное. **Тем не менее готовиться к пандемии гриппа, когда бы она ни возникла, необходимо. Занимаясь борьбой с пандемией, необходимо помнить, что и обычные ежегодные эпидемии гриппа приносят огромный вред здоровью людей и экономике страны.** По данным ВОЗ, при ежегодных эпидемиях гриппа заболевает 5–10% взрослых и 20–30% детей, количество смертельных исходов достигает 250 000–500 000 случаев, а экономический ущерб оценивают в 1–6 млн долларов на 100 000 населения. **Поэтому борьба с реальными эпидемиями гриппа не менее важна, чем защита от предполагаемой пандемии.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Potter C.W. Chronicle of influenza pandemics / In: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A. (eds). Textbook of influenza. — London: Blackwell, 1998. — P. 3–9.
2. Neumann G., Kawaoka Y. Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2006 Jun [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no06/05-1336.htm>
3. Taubenberger J.K. The Origin and Virulence of the 1918 «Spanish» Influenza Virus // Proc. Amer. Phil. Soc. — 2006. — № 150. — P. 86–112.
4. Masurel N., Marine W.M. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man // Am J Epidemiol. — 1973. — V. 97, № 1. — P. 44–49.
5. Kobasa D., Takada A., Shinya K. et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus // Nature. — 2004. — 431(7009). — P. 703–707.
6. Kawaoka Y., Naeve C.W., Webster R.G. Is virulence of H5N2 influenza viruses in chickens associated with loss of carbohydrate from the hemagglutinin? // Virology. — 1984. — V. 139, № 2. — P. 303–316.
7. Keiner B., Wagner R., Herwig A. et al. Hemagglutinin glycosylation promotes spread of infection of a highly pathogenic avian influenza virus (H7N1) // Option for the control of influenza. — Canada 2007. — Abstr.014:13.
8. Luk J., Gross P., Thompson W.W. Observations on Mortality during the 1918 Influenza Pandemic // Clinical Infectious Diseases. — 2001. — № 33. — P. 1375–1378.
9. Kawaoka Y., Krauss S., Webster R.G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics // J. Virol. — 1989. — V. 63, № 11. — P. 4603–4608.
10. Scholtissek C., Rohde W., Von Hoyningen V., Rott R. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2 // Virology. — 1978. — V. 87, № 1. — P. 13–20.
11. Payne A.M.M. Symposium on the Asian influenza epidemic, 1957 // Proc. R. Soc. Med. — 1958. — № 51. — P. 1009–1015.
12. Scholtissek C., von Hoyningen V., Rott R. Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) of influenza and human influenza strains isolated between 1947 and 1957 (H1N1) // Virology. — 1978. — V. 89, № 2. — P. 613–617.
13. Shinya K., Ebina M., Yamada S. et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway // Nature. — 2006. — № 440. — P. 435–436.
14. Snyder M.H., Buckler-White A.J., London W.T. et al. The avian influenza virus nucleoprotein gene and a specific constellation of avian and human virus polymerase genes each specify attenuation of avian-human influenza A/Pintail/79 reassortant viruses for monkeys // J. Virol. — 1987. — V. 61, № 9. — P. 2857–2863.
15. Gabriel G., Abram M., Keiner B. et al. Differential polymerase activity in avian and mammalian cells determines host range of influenza virus // J. Virol. — 2007. — V. 81. — P. 9601–9604.
16. Subbarao E.K., London W., Murphy B.R. A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range // J. Virol. — 1993. — V. 67. — P. 1761–1764.
17. Maines T.R., Chen L.M. et al. Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — P. 12121–12126.
18. Top. F.H. Jr., Russell P.K. Influenza A/Swine at Fort Dix, New Jersey (January–February 1976). IV. Summary and speculation // J. Inf. Dis. — 1977. — V. 136. — S376–S380.
19. Scholtissek C., Stech J., Krauss S., Webster R.G. Cooperation between the hemagglutinin of avian viruses and the matrix protein of human influenza A viruses // J. Virol. — 2002. — V. 76. — P. 1781–1786.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии

М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова, М.В. Федосеенко, А.Г. Гайворонская, С.Г. Алексина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Первый опыт применения квадривалентной вакцины с целью профилактики папилломавирусной инфекции и рака шейки матки

В ДАННОЙ СТАТЬЕ АВТОРЫ ДЕМОНИСТРИРУЮТ ВЫСОКУЮ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ОПАСНОСТЬ, КОТОРУЮ ДАННЫЙ ВИРУС ПРЕДСТАВЛЯЕТ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ. УЧИТЫВАЯ, ЧТО ЭТО ЕДИНСТВЕННЫЙ ВИРУС, ДЛЯ КОТОРОГО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДОКАЗАНО НАЛИЧИЕ СВОЙСТВА ИНДУЦИРОВАТЬ ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА, НЕСОМНЕНЕН ИНТЕРЕС, ПРОЯВЛЯЕМЫЙ УЧЕНЫМИ ВСЕГО МИРА К СОЗДАНИЮ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ. ПОКАЗАНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЗА РУБЕЖОМ. ПРЕДСТАВЛЕН СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ В ПРОВЕДЕНИИ ДАННОЙ ВАКЦИНАЦИИ, ЧТО, ВЕРОЯТНО, НАИБОЛЕЕ ЦЕННО ДЛЯ ПЕДИАТРОВ, ПОНИМАЮЩИХ РЕАЛЬНОСТЬ УГРОЗЫ И СТРЕМЯЩИХСЯ ЕЕ ПРЕДОТВРАТИТЬ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАПИЛЛОМАТОЗ, ОНКОГЕННЫЕ СВОЙСТВА, ПРОФИЛАКТИКА.

20

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 10.12.2007 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — высокоспецифичная для человека инфекция, которой инфицировано 9–13% населения, или приблизительно 630 млн человек [1]. Папилломавирусная инфекция — самая частая инфекция, передаваемая половым путем, с которой встречаются более 70% сексуально активных женщин. Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст от 15 до 30 лет, составляя, по данным различных авторов, от 17,6 до 20,8% среди женщин этого возраста [2]. После 30 лет частота инфицирования ВПЧ колеблется в пределах от 8,6 до 9,9%, в то время как выявление дисплазии и рака шейки матки существенно возрастает (рис. 1). Число инфицированных за последнее десятилетие увеличилось в 12 раз (Молочков В.А., 2004). Однако оценить истинную распространенность не представляется возможным, так как большинство случаев инфицирования протекает бессимптомно и заканчивается самоизлечением.

На сегодняшний день установлено более ста видов ВПЧ, из которых 36 способны инфицировать и трансформировать эпителиальные клетки урогенитального тракта. Папилломавирусы — единственная группа вирусов, для которых доказана индукция опухолей у человека [3].

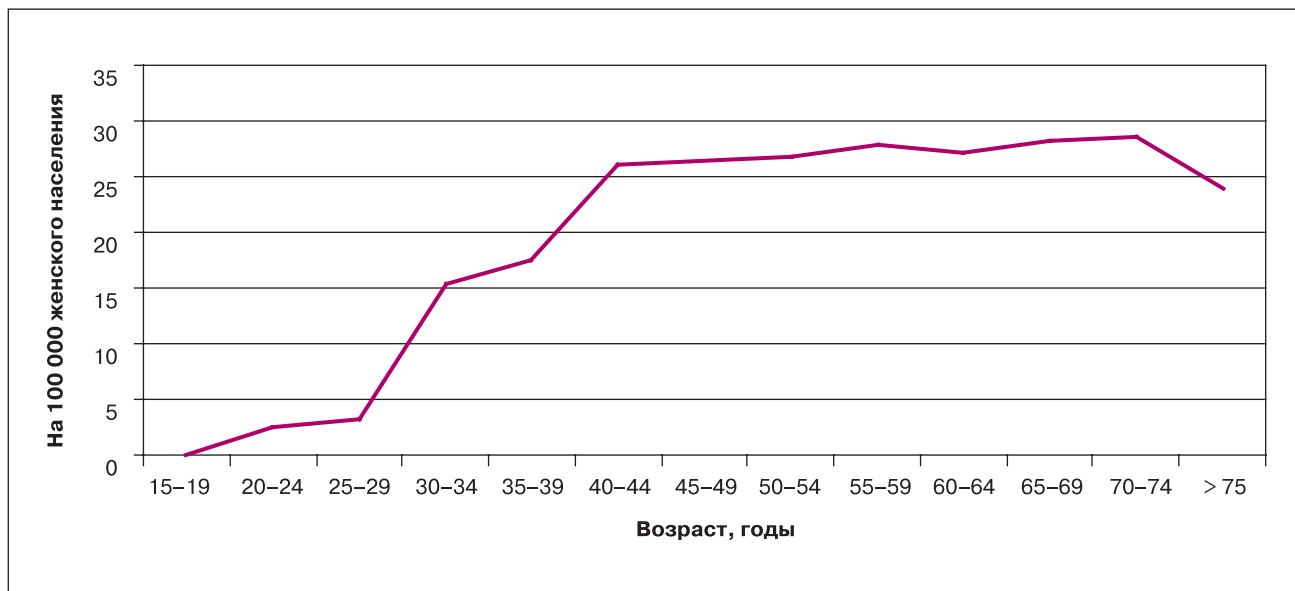
**M.G. Galitskaya, L.S. Namazova, M.V. Fedoseyenko,
A.G. Gayvoronskaya, S.G. Aleksina**

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

**First application experience
of the quadrivalent vaccine
for prevention of the papilloma
viral infection and cervical
cancer**

IN THIS ARTICLE, THE AUTHORS DEMONSTRATE HIGH SPREAD OF THE HUMAN PAPILLOMA VIRAL CONTAMINATION AND DANGER, WHICH THIS VIRUS POSES FOR THE HEALTH OF POPULATION. TAKING INTO ACCOUNT THAT THIS IS THE ONLY VIRUS, FOR WHICH IT IS PROVED THAT THERE ARE PROPERTIES FOR INDUCING THE NEOPLASTIC PROCESS IN THE HUMAN BODY, THE INTEREST REVEALED BY THE SCIENTISTS FROM ALL OVER THE WORLD TOWARDS THE CREATION OF A SPECIFIC VACCINE IS BEYOND ANY DOUBT. THE RESEARCHERS SHOWED THE RESULTS OF APPLICATION OF THE PRIMARY VACCINE PREVENTION FOR PAPILLOMA VIRAL INFECTION ABROAD. THEY HAVE ALSO HIGHLIGHTED THEIR OWN EXPERIENCE IN VACCINATION, WHICH IS PROBABLY MOST VALUABLE FOR THE PEDIATRICIANS, WHO UNDERSTAND THE REALITY OF A DANGER AND ATTEMPT TO AVERT IT.

KEY WORDS: HUMAN PAPILLOMA VIRUS, PREVALENCE, PAPILLOMATOSIS, ONCOGENOUS PROPERTIES, PREVENTION.

Рис. 1. Заболеваемость раком шейки матки в РФ

Достижением в науке последних лет стало признание вирусной этиологии в развитии рака шейки матки, а также папилломатоза кожи и слизистых [4]. При этом 13 типов возбудителя способны вызвать онкологическую патологию органов аногенитальной области, а также головы и шеи, в связи с чем их называют серотипами «высокого онкогенного риска». ВПЧ является этиологическим агентом практически 100% случаев рака шейки матки, 90% — анального рака, 70% — рака наружных половых органов у женщин, 40% — у мужчин; по крайней мере, 12% случаев рака ротовой полости и гортани. Что очень важно, доказано, что 70% всех случаев рака шейки матки обусловлены 16-м и 18-м типами ВПЧ, но не все типы ВПЧ вызывают онкологические болезни.

Клиническим проявлением папилломавирусной инфекции ВПЧ низкого онкогенного риска являются генитальные кондиломы и папилломатоз гортани, более чем в 90% случаев обусловленные ВПЧ 6-го и 11-го типов. В условиях высокой распространенности генитальной ВПЧ-инфекции растет частота ее перинатальной передачи младенцам при прохождении через инфицированные родовые пути за счет аспирации околоплодных вод, цервикального или вагинального секрета. При этом инфекция может персистировать многие годы и являться причиной характерного ювенильного папилломатоза гортани, этого хотя и не онкологического заболевания, но тоже смертельно опасного для жизни [5].

Рак шейки матки — это вторая, а в некоторых странах — первая, по частоте злокачественная опухоль в мире после рака молочной железы, поражающая женщин [3, 4]. По приблизительной оценке ежегодно в мире диагностируется около 500 тыс. новых случаев цервикального рака, умирает в результате от этого грозного заболевания 240 тыс. женщин. Это значит, что каждый день от рака шейки матки умирают более 650 женщин [1].

Более 50-ти лет основным и единственным методом предотвращения возникновения рака шейки матки являлась его вторичная профилактика — это скрининговые программы, направленные на раннее выявление и лечение заболеваний, которые в дальнейшем могут привести к развитию цервикального рака. Однако в России частота выявления патологии шейки матки при профилактических

осмотрах не превышает 25%. Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности его первичной профилактики с использованием вакцин, предупреждающих инфекцию онкогенными типами вируса папилломы человека.

В результате исследований, проводимых в течение двух десятилетий, были созданы профилактические вакцины против 16-го и 18-го серотипов ВПЧ, как было указано выше, наиболее часто ассоциированных с развитием рака шейки матки. Две вакцины показали многообещающие результаты в многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях с участием девушек-подростков и молодых женщин. Одна из них — квадριвалентная «Гардасил», включающая вирусоподобные частицы 6, 11, 16, 18-го типов ВПЧ, уже используется во многих странах мира с целью профилактики рака шейки матки и наружных половых органов, а также генитальных кондилом. В России эта вакцина была зарегистрирована и разрешена к применению 24 ноября 2006 г. Вакцина «Церварикс» формирует защиту против 16-го и 18-го серотипов высокого риска и находится на этапе регистрации в нашей стране и клинического применения в других европейских странах (Великобритания и др.) [4].

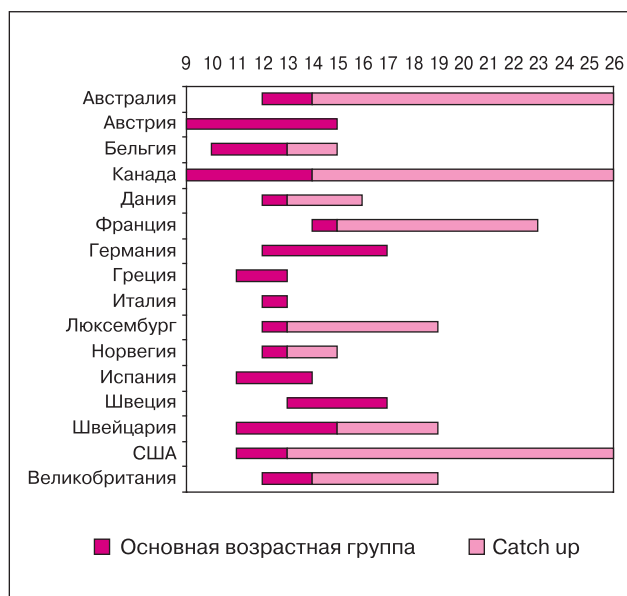
Следует вспомнить, что эффективность, иммуногенность и безопасность квадριвалентной вакцины была изучена в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях у девочек и мальчиков 9–15 лет и молодых женщин 16–23 лет при трехкратном введении в течение 6 месяцев [6]. Вакцина продемонстрировала высокую эффективность (96%) в профилактике случаев инфекции и заболеваний и абсолютную эффективность (100%) при учете только заболеваний [7]. Ответ на вакцину был более выраженный, чем вследствие естественной инфекции. Наибольшую иммуногенность вакцина проявила у подростков. У вакцинированных женщин установлено наличие иммунологической памяти. Квадριвалентная вакцина также продемонстрировала возможность перекрестной нейтрализации в отношении родственных типов ВПЧ, а именно двух дополнительных онкогенных серотипов ВПЧ — 31-го и 45-го, а согласно последним данным M. Lehtinen, J. Dillner — 15, 31 и 52-го типов ВПЧ. Результаты исследо-

ваний показывают одинаковую эффективность и хорошую переносимость квадривалентной и бивалентной вакцин. В настоящее время продолжается исследование эффективности вакцинации у мужчин, а также у женщин старше 26 лет; безопасность и иммуногенность вакцины у ВИЧ-положительных пациентов и других пациентов с иммунодефицитом [6].

Вакцина «Гардасил» на данный момент разрешена к применению в 25 странах — членах Евросоюза, а также более чем в 55 других странах мира, включая Мексику, Австралию, Канаду, Новую Зеландию, Бразилию [1]. 13 европейских стран включили вакцинацию против папилломавирусной инфекции в национальный календарь прививок [8]. Как следует из рис. 2, Италия наиболее сдержанна в рекомендациях относительно рутинной ВПЧ-вакцинации и обеспечивает ее лишь 12-летним девочкам. Видимо, наиболее «понятна» проблема папилломавирусной инфекции в Австралии, Канаде и США, поскольку в этих странах отмечается высокая степень участия в так называемой «догоняющей» (catch-up) вакцинации девушек до 26 лет включительно. Кроме того, далеко не все страны применяют в практике рутинной иммунизации квадривалентную вакцину, подразумевающую профилактику и рака шейки матки, и генитальных кондилом.

По мнению доктора С. De Quadros, директора Международных программ Института вакцинации США, внедрение вакцины против ВПЧ-инфекции в медицинскую практику различных стран будет не равнозначно [6]. Так, во многих развитых странах вакцина против папилломавирусной инфекции уже внесена в рутинный прививочный календарь девочек-подросткового и/или предпубертатного возраста, тогда как в развивающихся странах ВПЧ-вакцины только начинают лицензироваться. На стратегию внедрения вакцины в различных странах оказывают влияние совершенно разные факторы: эпидемиологическая распространенность ВПЧ-инфекции, восприятие обществом риска заболевания и вакцинации в целом. Одним из основных ограничивающих факторов является высокая стоимость вакцины. Доктор С. De Quadros в своей статье пишет, что **ответственность за внедрение превентивных технологий общественного здоровья следует возлагать на правительство, которое должно обеспечить доступность защитных мер от потенциально смертельных заболеваний для всех слоев общества.**

Рис. 2. Рекомендации по вакцинации против ВПЧ-инфекции (по данным на октябрь 2007) [8]



Разработка и внедрение ВПЧ-вакцин сводит вместе в единой борьбе с папилломавирусной инфекцией врачей различных специальностей, ранее не работавших вместе. Сотрудничество онкологов, гинекологов, педиатров и вакцинологов — залог успеха в контроле над злокачественными заболеваниями шейки матки. Однако основная ответственность ложится на плечи врачей-педиатров, так как целевую категорию, которую мы сможем реально защитить от ВПЧ-инфекции, составляют наши девочки-подростки.

Уже сейчас очевидно, что эффективность борьбы с папилломавирусной инфекцией заключается в проведении прививочных кампаний, направленных на вакцинацию как можно большего количества девочек и девушек, преимущественно до начала сексуального опыта. Также не следует забывать о продолжающемся трех-четырёхкратном скрининге шейки матки с 30-летнего возраста в течение жизни (установлено ВОЗ для стран с низким и средним достатком), который должен отслеживать неопластические изменения шейки матки, ассоциированные с другими

Таблица 1. Число проведенных иммунизаций квадривалентной вакциной

Вакцинация	V ₁	V ₂	V ₃	Всего вакцинаций
Дети	21	13	3	37
Взрослые	63	48	24	135
Всего	84	61	27	172

Примечание:

V — вакцинация.

Таблица 2. Распределение лиц, вакцинированных квадривалентной вакциной, по полу и возрасту

Пациенты	Мужчины (мальчики)	Женщины (девочки)	Всего привитых
Взрослые 18–26 лет	7	40	65 47 (55%) 18 (21%)
старше 26 лет	0	18	
Дети 9–17 лет	2	18	20 (24%)
Всего	9 (10,6%)	76 (89,4%)	85

серотипами ВПЧ-инфекции высокого риска, не входящими в вакцины против ВПЧ [9].

Отличным стимулом для продолжения нашей работы должны стать результаты исследований, связанных с применением вакцины против папилломавирусной инфекции в различных странах. Согласно математической модели, составленной норвежскими учеными-медиками на основании продолжающегося до сих пор долговременного многоцентрового исследования вакцины против 16-го, 18-го серотипов ВПЧ, возможно добиться полного искоренения вируса папилломы 16-го типа при 90% охвате вакцинации и девочек, и мальчиков в течение 20 лет [10]. Исследователи из Финляндии подсчитали, что необходимо привить 129 женщин, чтобы предупредить 1 случай цервикальной неоплазии, который мог бы развиться на протяжении трех лет [7].

Однако, по мнению зарубежных исследователей (M. Lehtinen, J. Dillner), вероятной проблемой при дальнейшем использовании вакцины может стать смена 16-го, 18-го серотипов другими потенциально онкогенными типами вируса папилломы человека, что потребует продолжения наблюдения за включенными в исследование участниками [10]. Таким образом, вакцинация — один из самых действенных и доступных в настоящее время инструментов в борьбе с раком шейки матки и генитальных кондилом.

В отделении вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН вакцина «Гардасил» применяется с марта 2007 г. Сделано более 170 прививок этой вакциной. Провакцинировано 85 человек, из них 65 взрослых и 20 детей. Полный курс иммунизации проведен 24 взрослым и 3 детям. Остальные 58 пациентов получили одну или две дозы, им планируется завершить курс вакцинации в ближайшие месяцы (табл. 1). Необходимые интервалы между вакцинами были соблюдены у всех пациентов. Хотя инфицирование ВПЧ наиболее часто происходит в молодом возрасте, риск развития инфекции остается на протяжении всей сексуально активной жизни женщины. Несмотря на рекомендуемый возраст, указанный в инструкции по применению квадριвалентной вакцины (9–26 лет), к нам обращались пациенты и более старшего возраста. Учитывая уже проводимые исследования эффективности и переносимости данной вакцины компанией-производителем у женщин в возрасте старше 26 лет, таким пациентам также проводилась вакцинация по аналогичной схеме. Всего к нам обратилось 18 пациентов старшего возраста, что составило 21% от всех привитых. С самого начала вакцинации наблюдался интерес со стороны не только женщин и девочек, но и мужчин. Привитые от папилломавирусной инфекции в нашем отделении мужчины и мальчики составили более 10% (табл. 2). Особенный интерес проявили пациенты — носители того или иного типа папилломавирусной инфекции. Среди носителей вакцинировалась одна 17-летняя девочка-подросток, остальные — взрослые. Хотя лечебного эффекта квадριвалентная вакцина против уже имеющегося вируса не оказывает, люди, столкнувшись с этой проблемой, желали защититься от других типов вируса, входящих в состав вакцины. Кроме того, 28% взрослых пациентов и 20% детей имели сопутствующую патологию (табл. 3). Вакцина вводилась в дозе 0,5 мл внутримышечно в дельтовидную мышцу. Непосредственное наблюдение за привитыми проводилось в течение 30 мин после вакцинации, а затем контроль общих и местных реакций осуществлялся посредством телефонной связи на 2-й день после прививки. В соответствии с общепринятыми методиками нами учитывались такие общие реакции, как повышение температуры тела, недомогание, головная боль, дли-

Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадριвалентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ® — это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ® может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активных генитальных кондилом; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ®, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ — 6, 11, 16 и 18 — в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом. НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисленных далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (condyloma acuminata); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки in situ (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени (CIN 2/3); • внутриэпителиальной неоплазии вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3); • внутриэпителиальной неоплазии влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передплечную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза — в назначенный день; вторая доза — через 2 мес после первой; третья доза — через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не менее 1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами протившоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активных кондилом. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровоизлияние. Вакцинируемым следует предупредить о необходимости прекращения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0,5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой
Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены.
121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская».
Южное крыло
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276



[Квадριвалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6, 11, 16, 18 типов)]

06-08-GRD-2007-RUCB-27 (2065/12/11-1)

Таблица 3. Основная и сопутствующая патология у привитых квадριвалентной вакциной

Пациенты	Здоровые	Контакт с ВПЧ	Носитель ВПЧ	Клинические формы ВПЧ		Сопутствующая патология			
				кондилломатоз	предраковые изменения шейки матки	аллергическая патология	болезни женской половой сферы	патология ЛОР-органов	другие
Взрослые (65)	29 (44%)	2 (3%)	22 (33%)	5 (8%)	3 (5%)	6 (9%)	2 (3%)	7 (10%)	4 (6%)
Дети (20)	16 (80%)	—	1 (5%)	—	—	1 (5%)	—	1 (5%)	2 (10%)

Примечание:

ВПЧ — вирус папилломы человека.

Таблица 4. Переносимость квадριвалентной вакцины

Общее число вакцинаций	Местные реакции		Общие реакции	
	слабые	сильные	слабые	сильные
Взрослые (135)	4 (3%)	1 (0,7%)	6 (4,4%)	0
Дети (37)	1 (2,7%)	0	1 (2,7%)	0

тельность общей реакции; а также местная реакция — гиперемия, отек, инфильтрат, болезненность в месте инъекции и продолжительность симптомов.

В 6 случаях (4,4%) у взрослых и в одном случае (2,7%) у детей отмечалась общая реакция умеренной степени выраженности в виде недомогания, головной боли в первый день после вакцинации. Такая реакция держалась не более одного вечера, купировалась самостоятельно у всех наблюдаемых пациентов.

Местная реакция после введения квадριвалентной вакцины отмечалась у одного ребенка (2,7%) — на второе введение, слабой степени выраженности. У взрослых пациентов в одном случае отмечалась сильная местная реакция в виде значительной болезненности в месте инъекции, припухлости диаметром 2,5–3 см, что потребовало назначения антигистаминных препаратов на три дня. В четырех случаях у взрослых пациентов отмечалась слабая местная реакция, которая купировалась самостоятельно (табл. 4).

За время наблюдения за детьми и взрослыми, получившими квадριвалентную вакцину, не было зафиксировано ни одного тяжелого нежелательного явления.

В целом следует отметить, что квадριвалентная вакцина показала хорошую переносимость и низкую реактогенность.

Заключение. Рак шейки матки и другие ВПЧ-обусловленные заболевания являются значительной проблемой современного здравоохранения. Вакцина против наиболее важных ВПЧ-типов призвана существенно снизить распространенность этих заболеваний в мире. Отдадно, что в недалеком будущем будут осуществлены региональные программы по широкой вакцинации девочек-подростков в Москве, Московской области, Екатеринбурге, Санкт-Петербурге и др.

Будущие исследования предполагают оценку долгосрочной безопасности и эффективности вакцины, ее влияние на программы цервикального скрининга и, конечно, на распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний, прежде всего, рака шейки матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины. Научно-практическая конференция. — 30 марта 2007.
2. Долгополова И.А. Папилломavirusная инфекция — клиника, диагностика, лечение // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 56–60.
3. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломavirusная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. — М., 2007. — С. 49.
4. Намазова Л.С. О новой вакцине, предотвращающей рак шейки матки // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 55–57.
5. Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз // Вопр. совр. педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 69–74.
6. HPV Today: Newsletter on Human Papillomavirus. Available at: <http://www.hpvtoday.com>.
7. Paavonen J., Lehtinen M. Introducing human papillomavirus vaccines: great hopes but questions remain // HPV Today. — 2008. — № 14. — P. 6–8.
8. Thomas C. Wright. Current status of HPV vaccination recommendations // HPV Today. — 2008. — № 14. — P. 8–9.
9. Irwin K., Aguado M.T. Prevention of cervical in the XXI century: let's put our tools to work // HPV Today. — 2008. — № 14. — P. 14–15.
10. Lehtinen M., Dillner J. Long-term follow-up vaccination trials facilitates the implementation of human papillomavirus vaccination // HPV Today. — 2008. — № 14. — P. 10–11.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии

М.В. Федосеенко, О.В. Карнеева, М.Г. Галицкая, Д.П. Поляков, А.Г. Гайворонская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Острый средний отит у детей. Современный взгляд на проблему. Возможности вакцинопрофилактики

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ВЕСЬМА АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ, РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА — ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ СЛОЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОТИТОВ: ОБОСНОВАННОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, А В СЛУЧАЕ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ — ВЫСОКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ АНТИБИОТИКО-РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БОЛЕЗНИ. В ЭТОЙ СВЯЗИ ПЕРСПЕКТИВНОЙ СТАНОВИТСЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ОТИТОВ, ЧТО УБЕДИТЕЛЬНО ПРОДЕМОНСТРИРОВАНО НА ПРИМЕРЕ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИВОДЯЩЕЙ К РАЗВИТИЮ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ОТИТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения
вакцинопрофилактики детей
с отклонениями в состоянии здоровья
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-20-92
Статья поступила 15.01.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Актуальность проблемы воспалительной патологии среднего уха у детей обусловлена ее высокой распространенностью и вероятностью развития осложнений.

Острым средним отитом (ОСО) называют воспалительное заболевание слизистой оболочки воздухоносных полостей среднего уха.

Острое воспаление среднего уха является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей. Около 90% детей до трехлетнего возраста однократно переносят острый средний отит, причем у 40% из них отмечаются повторные эпизоды болезни [1]. По данным на 2002 г., заболеваемость отитами в мегаполисах в 1,5 раза выше общероссийских показателей. В Москве заболеваемость составляет 6000 на 100 тыс. детского населения [2].

Заболеваемость ОСО тесно связана с возрастом ребенка. По данным разных авторов, пик заболеваемости приходится на возраст 6–24 месяца жизни [1]. Если у детей старшего возраста заболеваемость в основном не носит сезонного характера, то у детей раннего возраста наблюдается выраженная осенне-весенняя сезонность, связанная с эпидемиями вирусных и инфекционных заболеваний. Отмечено, что чем меньше возраст ребенка, тем чаще острое воспаление среднего уха носит двусторонний характер [3].

Анатомо-физиологические особенности среднего уха у детей раннего возраста, такие как широкая, короткая, «зияющая» слуховая труба, незрелость местного иммунитета слизистой оболочки, наличие миксоидной ткани в полостях среднего уха, незавершенность пневматизации сосцевидного отростка являются предрасполагающими факторами развития воспалительных заболеваний среднего уха. Особенно подвержены развитию ОСО дети с проявлениями аллергии, патологией бронхо-легочной системы, нарушениями питания, с наследственной предрасположенностью к патологии уха, часто болеющие детскими инфекциями [1].

До 70% случаев острых респираторных инфекций (ОРИ), которыми болеет каждый без исключения ребенок, сопровождается развитием воспалительного процесса в среднем ухе. Хотя вирусная инфекция и может быть первопричиной развития

25

M.V. Fedoseyenko, O.V. Karneyeva, M.G. Galitskaya,
D.P. Polyakova, A.G. Gayvoronskaya

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

**Acute otitis media among
children. Modern approach
to the problem. Vaccine
prevention opportunities**

THE ARTICLE CONSIDERS ACUTE OTITIS MEDIA, WHICH IS ACKNOWLEDGED TO BE RATHER AN URGENT ISSUE OF PEDIATRICS AND PARTICULARLY OF INFANCY. THE AUTHORS HIGHLIGHT THE MAJOR ASPECTS OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND CLINICAL RUN OF THE GIVEN PATHOLOGY. THEY STRESS DIFFICULTY OF OTITIS TREATMENT: ANTIBACTERIAL THERAPY JUSTIFICATION AND IN THE EVENT OF ITS APPLICATION — HIGH PROBABILITY OF THE PATHOGEN ANTIBIOTIC RESISTANCE. THEREFORE, OTITIS VACCINE PREVENTION BECOMES QUITE PERSPECTIVE, WHICH IS CONVINCINGLY DEMONSTRATED BY THE EXAMPLE OF THE CONJUGATED VACCINE AGAINST THE PNEUMOCOCCAL INFECTION, MOST OFTEN LEADING TO THE COMPLICATED OTITIS.

KEY WORDS: ACUTE OTITIS MEDIA, CLINICAL COURSE, DIAGNOSTICS, TREATMENT, VACCINE PREVENTION, CHILDREN.

острых отитов у детей, чаще вирусное заболевание является лишь пусковым механизмом патогенеза. Цитопатогенное действие вирусов на слизистую оболочку среднего уха и развившаяся тубарная дисфункция способствуют присоединению бактериальной микробной флоры на 4–5 день болезни. Острое воспаление среднего уха у детей вызывается рядом патогенных микроорганизмов. Вид возбудителя зависит от возраста ребенка, а также от условий, в которых находится ребенок (пребывание в роддоме, стационаре или в домашних условиях). В этиологии ОСО у новорожденных детей, находящихся в роддоме более 5 суток, преобладают энтерококки и бактерии семейства кишечных (*E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*), которые высеваются из полости среднего уха в 48% случаев. Среди других возбудителей обнаруживаются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* в 21% случаев, *S. aureus* — в 12%, *P. aeruginosa* — в 4%, грибки — в 5%. В 10% случаев возбудителя идентифицировать не удается.

По данным различных авторов, у детей раннего возраста и дошкольников, пребывающих в домашних условиях, высевается *S. pneumoniae* в 27–33,5% случаев, в 19–32,3% — *H. influenzae*, *M. catarrhalis* обнаруживается у 16–20% пациентов, *S. aureus* — у 5%, грибковая флора — у 3–10%, атипичные возбудители — у 10%, анаэробная флора — у 5%. Вирусно-бактериальные ассоциации обнаруживаются в 15% случаев, при этом чаще других из жидкости среднего уха выделяются РС-вирусы [1, 4, 5].

Установить возбудителя ОСО в клинической практике не всегда представляется возможным, что связано с трудностями забора патологического содержимого среднего уха для микробиологического исследования. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что до 50% случаев ОСО бактериальной этиологии связаны с пневмококковой инфекцией [6, 7]. Кроме того, именно пневмококковая инфекция вызывает тяжелые и рецидивирующие формы ОСО у детей [8].

Клиническая картина и диагностика

Симптомы ОСО разнообразны и во многом зависят от возраста ребенка и стадии воспалительного процесса. У детей старшего возраста при тщательно собранном анамнезе, типичной отоскопической картине диагноз обычно не сложен. В настоящее время существуют хорошие возможности для осмотра барабанной перепонки с помощью современных отоскопов. Эти приборы значительно облегчают диагностику заболеваний уха, особенно у детей раннего возраста.

Диагностика острых средних отитов у детей первых лет жизни более трудна вследствие неспецифичности симптомов болезни. В клинической картине ОСО можно выделить общие и местные клинические проявления. Местные симптомы в виде утолщенности кожной складки в заушной области, увеличения заушных лимфатических узлов, а также симптома Ваше (болезненность при надавливании на козелок), по данным многих авторов, демонстрируют низкую диагностическую значимость. Общие клинические симптомы также не являются специфичными и характеризуются повышением температуры тела до фебрильных цифр; беспокойством младенца, нарушением сна и беспричинным криком; отказом от кормления, диспептическими расстройствами. При этом в общем анализе крови определяются лейкоцитоз, увеличение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Однако необходимо подчеркнуть, что диагноз ОСО у детей раннего возраста должен быть обязательно подтвержден данными отоскопии [9]. Отоскопическими маркерами острого катарального среднего отита являются: гиперемия и инфильтрация барабанной перепонки, нарушение подвижности, сглаженность или отсутствие опознавательных контуров. Наличие минимум двух из перечисленных симптомов позволяет установить диагноз ОСО. При постановке диагноза острого среднего гнойного отита у детей грудного возраста

та следует ориентироваться минимум на наличие трех отоскопических симптомов из пяти: гиперемия барабанной перепонки, выбухание в задневерхнем квадранте, непрозрачность, нарушение подвижности, наличие патологического содержимого за барабанной перепонкой.

Несмотря на то что ОСО страдают как взрослые, так и дети, в детском возрасте патологические изменения имеют более выраженный характер, а частота серьезных осложнений выше. Одним из наиболее частых осложнений ОСО является отоантрит (мастоидит), обусловленный распространением острого воспаления слизистой оболочки барабанной полости и слуховой трубы на костную ткань. В детском возрасте отоситис чаще развиваются внутричерепные осложнения (менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса и др.), а также периферический парез лицевого нерва, сепсис. Еще более актуальной проблему ОСО у детей делает возможность развития как транзиторной, так и стойкой тугоухости после перенесенного заболевания, что может привести к задержке развития речи и когнитивных функций. Так, по данным ВОЗ (2002), более 1 млн детей и подростков в России страдают тугоухостью и глухотой. При этом воспалительные заболевания среднего уха занимают одно из первых мест в структуре причин нарушения слуха у детей.

Лечение

Основными задачами терапии ОСО в детском возрасте являются:

- локализация процесса, приостанавливающая его распространение;
- смягчение субъективных и объективных симптомов;
- предупреждение развития стойких нарушений слуховой функции;
- профилактика рецидивов.

Лечение ОСО подразделяется на общее и местное. Местное лечение при перфоративном среднем отите включает назначение ушных капель, обладающих обезболивающим и противовоспалительным эффектом, а также топических деконгестантов для снятия отека слизистой оболочки полости носа. При лечении перфоративного ОСО применяются капли с антибактериальным компонентом. При сохраняющихся симптомах лихорадки, общей интоксикации, наличии патологического содержимого за барабанной перепонкой и ее выбухании показан парацентез.

Общее лечение заключается в применении антибактериальных и жаропонижающих средств при наличии лихорадки.

По поводу назначения антибиотиков единого мнения среди специалистов нет, так как в 60% случаев (у детей старше двух лет) выздоровление наступает без их применения [2]. Ответ на вопрос, нужно ли назначать антибиотик, зависит от таких факторов, как возраст ребенка, ЛОР-анамнез, сопутствующие болезни, социально-культурный уровень родителей, доступность квалифицированной медицинской помощи. Абсолютными показаниями к назначению антибактериальной терапии являются тяжелое и среднетяжелое течение болезни, отсутствие положительной динамики в течение 24 ч от начала лечения, возраст ребенка до двух лет.

Основными принципами антибактериальной терапии ОСО в детском возрасте являются широкий спектр действия антибиотика, его безопасность, хорошая переносимость, а также создание высокой концентрации препарата в очаге воспаления. Однако в последние годы важной проблемой стала растущая резистентность возбудителей ОСО к различным антибактериальным препаратам. Так, в США способность продуцировать β-лактамазу отмечена у 40%, в Австралии — у 20% штаммов гемофильной палочки типа В [10]. В России высокая резистентность этого микроорганизма сформировалась к Ко-тримоксазолу и цефалоспорином первого поколения [11]. В последнее время также отмечается тенденция к по-

вышению резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам, причем в различных странах ситуация неоднозначна [12]. Так, сообщается, что резистентность пневмококков к антибиотикам в некоторых странах Европы, в частности, во Франции, Испании и государствах Восточной Европы, весьма высока, тогда как в Германии и Скандинавии она присутствует в незначительной мере [13]. В Российской Федерации 35% штаммов пневмококка устойчивы к Ко-тримоксазолу, 27,4% — к тетрациклину, 12,7% — к цефаклору [14].

Вакцинопрофилактика

В связи с вышесказанным важное место занимает профилактика острых воспалительных заболеваний полости среднего уха у детей при помощи вакцинации. В настоящее время в мире существуют и успешно применяются вакцины против двух основных возбудителей ОСО. Вакцины против гемофильной инфекции (Акт-Хиб, Франция и Хиберикс, Бельгия) конъюгированы с белковым носителем, за счет чего они иммуногенны у детей с 2 мес жизни. В России иммунизацию проводят с трехмесячного возраста вместе с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита с интервалом в 1,5 мес; ревакцинация выполняется через 12 мес после 3-й прививки. При начале вакцинации в 6–12 мес жизни достаточно 2 инъекций с интервалом 1–2 мес и ревакцинации через 12 мес после 2-й прививки. Для вакцинации детей в возрасте от 1 года до 5 лет достаточно 1 инъекции вакцины. Столбнячный анатоксин, входящий в качестве белкового конъюгата в Hib-вакцину, иммунитета к столбняку не создает.

В течение многих лет для предупреждения пневмококковой инфекции у детей старше 2 лет и пожилых людей активно используется 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (Пневмо-23, Франция). У детей первых двух лет жизни как целевой группы, подверженной максимальному риску заболеваемости пневмококковым отитом, более чем в 70 странах мира лицензирована и рекомендована для применения 7-валентная конъюгированная вакцина (PCV-7 или Prevnar), включающая антигены семи серотипов (4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F, 23F) [15]. Она была внедрена в общепринятую программу по иммунизации детей в США в 2000 г., а впоследствии и в десятках других индустриальных стран. Первый цикл вакцинации PCV-7 состоит из внутримышечного введения 3-х доз детям, начиная с возраста 6 нед с интервалом, по крайней мере, в 4 нед. Данная вакцина может быть назначена одновременно с другими вакцинами про-

граммы иммунизации при условии, что используются различные шприцы и места инъекций. Вакцинация детей в возрасте 6, 10 и 14 нед в развивающихся странах, так же иммуногенна, как и вакцинация детей в возрасте 2, 4 и 6 мес в развитых странах. Ревакцинирующая доза, назначаемая после достижения возраста 12 мес, может улучшить иммунный ответ и особенно влияет на назофарингеальное носительство. В некоторых развитых странах применяется схема, основанная на введении 2 доз в младенческом возрасте (например, в возрасте 2 и 4 мес) и третьей дозы в возрасте 12–13 мес. При первичном введении вакцины в рутинные программы иммунизации детей одна доза PCV-7 может быть назначена предварительно невакцинированным детям в возрасте от 12 до 24 мес и детям в возрасте от 2 до 5 лет при наличии у них высокого риска. Неизвестно, необходима ли ревакцинация в дальнейшем.

PCV-7 формирует развитие Т-клеточного иммунного ответа с индукцией иммунологической памяти, в том числе у детей. Выработка защитных антител может наблюдаться даже у пациентов с различными вариантами иммунодефицита. Более того, вакцина защищает не только от системного инфицирования и инфицирования через слизистые оболочки, но и предотвращает назофарингеальную колонизацию, тем самым уменьшая распространение возбудителя в популяции. Конъюгированная вакцина против пневмококковой инфекции тестировалась в клинических исследованиях в различных регионах мира и было доказано, что она является безопасной и хорошо переносится, даже при применении у детей, инфицированных ВИЧ [16].

В исследовании, проведенном в Финляндии, эффективность данной вакцины против подтвержденного бактериологически пневмококкового среднего отита составила 34%, а эффективность против среднего отита, вызванного серотипами, представленными в вакцине, составила 57% [16]. Результаты исследования, проведенного в Соединенных Штатах Америки и связанного с наблюдением за вакцинированными PCV-7 детьми в течение 3,5 лет, показали, что риск рецидивирования воспалительных заболеваний среднего уха уменьшился на 10–26% [16].

Таким образом, в настоящее время появилась реальная возможность с помощью вакцинации снизить заболеваемость детей ОСО независимо от возбудителя, ведь даже эффективность в 6–7% только семивалентной пневмококковой вакцины против всех случаев ОСО производит значительный эффект в детской популяции [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богомилский М.Р., Самсыгина Г.А., Миносян В.С. Острый средний отит у новорожденных и грудных детей. — М., 2007. — С. 191.
2. Детская оториноларингология. Руководство для врачей / Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. — Т. 1. — С. 497–515.
3. Козлов М.Я. Острые средние отиты у детей и их осложнения. — Л.: Медицина, 1986. — С. 231.
4. Arrieta A. et al. // AAC. — 2003. — V. 10, № 47. — P. 3179–3186.
5. Грдинина С.А., и др. Антибиотики и химиотерапия — 2004. — Т. 4, № 49. — С. 25–34.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов Р.С. — Антибактериальная терапия. Практическое руководство. — М., 2005. — С. 487.
7. Djuretic T., Ryan M.J., Miller E. et al. Hospital admissions in children due to pneumococcal pneumonia in England // J. Infect. — 1998. — V. 37. — P. 54–58.
8. Moxon R. Pneumococcal vaccination in children. In: The Clinical Impact of Pneumococcal Diseases and Strategies for its Prevention. International Congress and Symposium Series 210. — London: Royal Society of Medicine Press Limited, 1995. — P. 31–38.
9. Jensen P.M., Lous J. Criteria, performance and diagnostic problems in diagnosing acute otitis media // Fam. Pract. — 1999. — V. 16, № 3. — P. 262–268.
10. 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.

11. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии // Consilium medicum. Оториноларингология. — 2001. — Т. 3, № 8. — С. 352–357.
12. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 31–39.
13. Намазова Л.С., Галицкая М.Г. Распространенность пневмококковой инфекции в странах Западной Европы. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 51–53.
14. Страчунский Л.С., Богомилский М.Р. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей // Дет. доктор. — 2000. — № 2. — С. 32–33.
15. 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. — № RR-9.
16. Намазова Л.С. Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей — рекомендации ВОЗ // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 5. — С. 6–10.



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, ажитация, 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

PR-RU-ABB-SEV13(08/07)

А.Ю. Асанов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье А.Ю. Асанова, Л.С. Намазовой, В.Г. Пинелиса, Н.В. Журковой, Н.И. Вознесенской «Генетические основы бронхиальной астмы»

30

**Ведущий рубрики:****Асанов Алий Юрьевич,**доктор медицинских наук,
профессор кафедры медицинской
генетики ММА им. И.М. Сеченова,
главный научный сотрудник
Научного центра здоровья
детей РАМНАдрес: 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
тел. (495) 248-05-53

Уважаемые коллеги! Как Вам прекрасно известно, в настоящее время отмечается неуклонный рост частоты бронхиальной астмы среди детского населения во всем мире. Помимо того, что эта болезнь при недостаточном ее контроле характеризуется прогрессирующим течением, приводящим к необратимым изменениям в бронхолегочной системе, инвалидизации пациентов, она значительно ухудшает качество жизни ребенка.

Понятен высокий интерес ученых к изучению причин развития бронхиальной астмы, в том числе генетических. На современном этапе развития науки не возникает сомнений в том, что генетические факторы участвуют в возникновении данной болезни. Подтверждения тому начали обнаруживать еще в XIX веке при изучении семейных случаев болезни.

Мы подготовили для вас обзор по генетическим аспектам бронхиальной астмы. В нем обсуждаются мультифакториальность развития болезни, возможность наследования атопии, бронхиальной гиперреактивности, влияние HLA-системы, поиск генов-кандидатов и изучение значения их полиморфизма, позиционное картирование и т.д.

С нашей точки зрения, особый интерес у читателя вызовет раздел по фармакогенетике, изучающей генетические основы варибельности ответа организма человека на проводимую медикаментозную терапию. Ведь уже доказано, что чувствительность больных детей к воздействию противоастматических препаратов существенно различается в зависимости от генетически обусловленных характеристик организма ребенка. Например, наиболее высокая стероидзависимость, по данным проведенных фармакогенетических исследований, развивается у детей, гомозиготных по Gly16 форме β_2 -адренорецептора. В то же время эта форма рецептора существенно быстрее деградирует при действии β_2 -агонистов по сравнению с Arg16-формой, поэтому больные быстро становятся нечувствительными к терапии β_2 -адреностимуляторами и нуждаются в лечении стероидами.

Таким образом, есть надежда, что в ближайшем будущем, получив достоверные сведения по фармакогенетике больного ребенка, уже в дебюте болезни можно будет выработать для любого пациента рациональную фармакотерапию с минимальным риском развития осложнений неэффективных медикаментов, прогрессирования патологического процесса и инвалидизации в результате недостаточного контроля болезни и, что немаловажно, с минимальными экономическими затратами.

А.Ю. Асанов, Л.С. Намазова, В.Г. Пинелис, Н.В. Журкова, Н.И. Вознесенская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Генетические основы бронхиальной астмы

ПРИВЕДЕН ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОСНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ. ПРЕДСТАВЛЕНА ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ, РЕЦЕПТОРОВ IgE, β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ, ФЕРМЕНТОВ ЦИСТЕИНИЛ-ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПУТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, А ТАКЖЕ ОБ ИХ ВЛИЯНИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ, ФАРМАКОГЕНЕТИКА.

Контактная информация:

Асанов Алий Юрьевич,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры медицинской
генетики ММА им. И.М. Сеченова,
главный научный сотрудник
Научного центра здоровья
детей РАМН
Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
тел. (495) 248-05-53
Статья поступила 22.01.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся обструкцией бронхов и их гиперреактивностью. Заболевание проявляется эпизодами затруднения дыхания, хрипов, кашля, приступами удушья. БА — одна из наиболее распространенных патологий, для которой характерен наибольший темп роста заболеваемости, особенно в экономически развитых странах [10, 109]. В мире БА страдают более 300 млн человек. В некоторых странах эта болезнь является главной причиной инвалидизации и смертности населения, опережающей онкологические и сердечно-сосудистые заболевания [10]. Распространенность БА среди населения может достигать 35%, принимая характер эпидемии [15, 109]. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, БА болеют приблизительно 10 млн человек, при этом доля детского контингента составляет более 20% [1]. Эти факты свидетельствуют, что в настоящее время БА является глобальной медико-социальной проблемой, что обуславливает необходимость ее всестороннего изучения.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Предположения о возможной роли наследственных факторов в возникновении БА были высказаны еще в начале XX века в результате наблюдения за семейными случаями заболевания и накопления аллергических заболеваний (аллергический ринит, экзема) среди родственников больных [98]. Так, по данным П.К. Булатова и Г.Б. Федосеева, наследственная предрасположенность к БА выявлена у 46,3% пробандов [3]. В последующие годы в серии работ было показано, что частота БА у родственников пробандов значительно выше средних популяционных частот [13, 52, 99]. В одном из исследований было изучено наследование заболеваний у 3980 родственников 72 больных БА и 2680 родственников 60 пациентов с другой патологией [97]. Оказалось, что частота БА у родственников больных в 4,5 раза превышает частоту заболевания в контрольной группе. Большой фактический материал позволил авторам высказать предположение, что в 33,3% случаев тип наследования БА был

**A.Yu. Asanov, L.S. Namazova, V.G. Pinelis,
N.V. Zhurkova, N.I. Voznesenskaya**

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

Genetic foundations of the bronchial asthma

THE ARTICLE OVERVIEWS THE RESULTS OF THE STUDIES OF THE GENETIC FOUNDATIONS OF PREDISPOSITION TO THE BRONCHIAL ASTHMA. THE AUTHORS PROVIDE DETAILED INFORMATION ON THE MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF THE BRONCHIAL ASTHMA, ROLES PERFORMED BY THE POLYMORPHISMS OF THE INTERLEUKIN GENES AND THEIR RECEPTORS, IgE RECEPTORS, β -ADRENERGIC RECEPTORS, CYS-LT ENZYMES IN THE PATHOGENESIS OF THIS DISEASE, AS WELL AS THEIR IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG THERAPY.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, GENETIC PREDISPOSITION, PHARMACOGENETICS.

аутосомно-рецессивным, в 11,1% — аутосомно-доминантным, в 43,1% — аутосомно-доминантным с неполной пенетрантностью, в 18,5% — мультифакториальным.

Значение наследственных факторов в происхождении БА было продемонстрировано в серии работ по оценке повторного риска заболевания в отягощенных семьях. Так, по данным Л.Г. Чучалина, если один из родителей страдает БА, вероятность развития заболевания у ребенка составляет 20–30%, а если больны оба родителя — 75% [16]. В целом считают, что риск возникновения БА у ребенка, родители которого имеют признаки атопии, в 2–3 раза выше, чем в случае, когда проявления атопии у родителей отсутствуют.

При сравнении частоты БА среди потомков здоровых людей и лиц с БА установлено, что риск развития заболевания в 2,6 раза выше, если БА страдает мать ребенка, в 2,5 раза выше, если болеет отец, и в 6,7 раза выше, если болеют оба родителя [51]. Следует подчеркнуть, что риск развития БА у ребенка в случае, когда болеют оба родителя, значительно превышает таковой при наличии заболевания у одного из них; причем, что особенно важно, он не является простой суммой рисков, полученных от каждого из родителей. Эти результаты, вероятно, отражают аддитивное взаимодействие многих генов, обуславливающих предрасположенность к развитию БА. В ряде исследований показано, что при манифестации БА в раннем возрасте она протекает более тяжело и быстрее приводит к необратимым изменениям в легких; риск развития заболевания у последующих детей существенно возрастает; кроме того, наследственная отягощенность в этих семьях проявляется большим количеством лиц с субклиническими проявлениями болезни [12].

Таким образом, многие исследования установили важность семейных (в том числе и наследственных) факторов в развитии БА. Вместе с тем этих результатов было недостаточно для подтверждения ведущей роли наследственности в развитии болезни, поскольку они могли отражать общность внешних факторов, провоцирующих заболевание (одинаковые экологические условия проживания и микроклимат в жилище, воздействие сходных антропогенных факторов, сходство пищевого рациона и т.д.). В соответствии с этим для установления вклада генетических и средовых компонентов в этиологию и патогенез БА были предприняты семейно-популяционные и близнецовые исследования.

В семейных исследованиях наиболее часто используют три методических подхода.

- ♦ Оценка относительного семейного риска, определяемого как отношение распространенности заболевания в отягощенной части популяции (например, среди родственников пробандов) к распространенности в общей популяции.
- ♦ Оценка наследуемости заболевания, определяемой как часть общей фенотипической изменчивости, которая обусловлена генетическими различиями.
- ♦ Определение типа наследования, позволяющее выбрать модель генетического контроля развития заболевания, наиболее адекватную наблюдаемым сегрегационным частотам.

Количественную оценку вклада генетических факторов (коэффициент наследуемости)* можно получить с помощью близнецового метода, при котором подсчитывают

конкордантность по заболеванию у монозиготных и дизиготных близнецов (то есть частоту развития БА у обоих близнецов из анализируемой пары).

В одном из первых близнецовых исследований, включавшем более 7000 близнецовых пар, конкордантность по БА у монозиготных близнецов составила 19% по сравнению с 4,8% среди дизиготных [32]. Наследуемость (доля общего сходства между индивидами, обусловленная генетически) составила для БА приблизительно 15%. В последующих исследованиях, проведенных на больших выборках в ряде стран, конкордантность БА у монозиготных близнецов в 1,5–2 раза превышала таковую у дизиготных, а показатель наследуемости составлял от 36 до 75% [31, 39, 45, 52, 61, 64, 82, 100].

Высокая фенотипическая вариабельность клинической картины БА указывает на существование эффекта взаимодействия многих генов, что предполагает наличие определенных комбинаций генетических вариантов у заболевших, а также влияние внешних факторов на формирование особенностей клинической картины [6].

Результаты многочисленных семейных и близнецовых исследований подтвердили важность генетических факторов в возникновении БА, однако в целом противоречили представлениям о моногенной природе заболевания, несмотря на выводы более ранних работ [67]. В настоящее время большинство исследователей придерживаются мнения о мультифакториальности БА; то есть постулируется, что предрасположенность к заболеванию определяется не единственным главным геном. Скорее всего, генетический компонент предрасположенности к БА формируется несколькими основными, возможно, кодоминантными генами, эффекты которых в свою очередь ассоциированы с большим количеством генов-модификаторов.

Многочисленные исследования этиологии и патогенеза БА продемонстрировали участие в них трех основных составляющих — иммунологической, воспалительной и нейрогенной. Последние данные поднимают проблему нозологического единства БА. Вполне возможно, что БА представляют собой совокупность различных патологических состояний, проявляющихся сходной клинической картиной, но различающихся по вовлеченным генетическим системам.

Множество исследований БА посвящено поиску генетических маркеров предрасположенности к заболеванию, связанных с иммуногенетическими и иммунологическими особенностями больных.

Первыми работами, направленными на поиск ассоциации БА с генетически детерминированными системами, были исследования генетических маркеров различных систем крови, в том числе ABO, MN, ADA и др. [105]. Множество исследований было посвящено особенностям распределения вариантов α_1 -антитрипсина, в некоторых из них было установлено, что у больных БА повышены частоты дефицитарных вариантов системы Pi или редких фенотипов (MZ, MS, ZZ, ZS). В частности, P. Arnaud и соавт. выявили у больных неатопической БА существенное увеличение частоты некоторых редких фенотипов, тогда как при atopической БА их частота не отличалась от таковой в контрольной группе [18]. Кроме того, было отмечено, что редкие фенотипы системы Pi чаще ассоциировались с низкой эффективностью терапии бронхолитиками. В то же время в ряде исследований различий в частотах феноти-

* Коэффициент наследуемости отражает вклад генетических факторов в вариабельность изучаемого признака в популяции. Очевидно, что оценить его можно при изучении пар кровных родственников, то есть людей, имеющих общие гены. Следует подчеркнуть, что наследуемость нельзя отождествлять с генетической предрасположенностью, которую оценивают с помощью других показателей, например, величины относительного риска.

пов системы Рi у больных БА и контролем выявлено не было [48, 54]. По-видимому, повышение частоты редких вариантов системы Рi в изучаемых выборках связано с наличием в них значительного количества индивидов с хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой. На это косвенно указывает высокая частота патологии бронхов у родственников больных первой и второй степени родства.

Известен ряд работ, прямо демонстрирующих влияние генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) на восприимчивость к БА. Так, отмечен повышенный риск развития неаллергической БА у индивидов с гаплотипом A1, B2 [101, 103]. A. Dasgupta и соавт. выявили при атопии повышение частоты аллеля A1 и снижение — B8 [30]. Также отмечено увеличение частоты гаплотипа A1B8 при эндогенной БА и уменьшение частоты B12 при экзогенной БА [79]. Существуют данные, что у больных БА гораздо чаще, чем в контрольной группе, выявляют аллели B27, DR2, в то время как B14, BW41 и DR5 являются «протективными» в отношении развития БА [1]. Из исследований последних лет, выполненных на большом клиническом материале, следует отметить работу Л.Д. Серовой и соавт., убедительно подтвердившую роль системы HLA при БА [11]. Установлено статистически значимое увеличение частоты некоторых аллелей системы HLA — A2, BW16, BW21; причем легкая форма заболевания ассоциировалась с A9, B7 и BW21, тяжелая — с A2 и BW16.

Вместе с тем в ряде исследований различий в частотах антигенов HLA между больными БА и здоровыми лицами выявлено не было. Следует упомянуть исследование D.K. Flaherty и соавт., которые провели типирование по 19 антигенам HLA-A, 20 антигенам HLA-B и 5 антигенам HLA-C у 187 больных БА (в том числе у 100 пациентов с подтвержденной гиперчувствительностью к специфическому аллергену) и 187 здоровых индивидов [33]. Каких-либо статистически значимых различий в частотах антигенов среди сравниваемых групп выявлено не было.

Известны отдельные работы по оценке ассоциации БА с аллотипами иммуноглобулинов (Gm). Установлено что распределение Gm-фенотипов в семьях больных БА существенно отличается от такового в «нормальных» семьях, при этом частота гетерозигот в семьях больных БА значительно выше.

Таким образом, результаты исследований, посвященных поискам ассоциаций между БА и системой HLA, неоднородны и даже противоречивы. Сложности интерпретации и сопоставления результатов отдельных исследований, вероятно, связаны с этнической или расовой неоднородностью обследованных контингентов, использованием различных классификаций БА, а также разным возрастным составом больных. Тем не менее большинство авторов указывают на ассоциацию БА с антигенами HLA A1, B7, DR2, которые считают маркерами Т-клеточного дефекта. Другими ассоциированными с БА антигенами являются HLA B8, B12, DR3, которые также связаны с патологией иммунитета.

Одним из подходов к преодолению описанных выше сложностей является анализ не фенотипа в целом, а его наиболее существенных отдельных признаков. Для БА такими показателями в первую очередь считают предрасположенность к IgE-опосредованному ответу на антигены (атопия), в норме не вызывающие выраженных реакций, и бронхиальную гиперреактивность (БГР) на воздействия некоторых факторов внешней среды [4, 91]. Формирование БГР сопровождается сужением дыхательных путей, повышением васкуляризации, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхов. В результате

происходят изменения нервной регуляции и повышение сократимости гладких мышц дыхательных путей. Атопия и БГР являются главными диагностическими критериями БА. Впрочем, и эти признаки недостаточны для точной диагностики заболевания. Атопия, с одной стороны, характерна только для аллергической формы БА, а с другой стороны, сопровождается и некоторые другие болезни. В свою очередь БГР может быть и конституциональным признаком, не связанным с патологией [23, 98]. Тем не менее полагают, что и атопия, и БГР представляют собой факторы риска развития БА, то есть маркеры заболевания.

Многочисленные исследования подтвердили существенный вклад генетических факторов в детерминацию уровня IgE и степени реактивности бронхов [26, 75; 63]. Установлено, что тип наследования этих признаков, скорее всего, полигенный, причем гены, участвующие в контроле продукции IgE и БГР, перекрываются лишь частично [88]. Иначе говоря, существуют две группы генов, одна из которых обуславливает подверженность атопии, а другая контролирует сократительную способность бронхов. Кроме того, исходя из того, что БГР может быть как конституциональным признаком, так и состоянием, обусловленным аллергическим воспалением, можно предположить, что существует и третья группа генов, контролирующая связь «атопия-БГР». Относительный вклад этих генов в патогенез БА, особенности их взаимодействия между собой и факторами внешней среды пока не ясны и могут быть неодинаковыми в различных популяциях, что определяет вариабельный характер подверженности заболеванию в разных группах. С развитием молекулярно-генетических технологий анализ наследственных основ БА был направлен на поиск конкретных генов, определяющих структуру молекулярно-генетического компонента предрасположенности к БА. К настоящему времени принято считать, что генетическую основу БА составляет комбинация наследственной предрасположенности к развитию атопии и гиперреактивности бронхов. Каждый из этих генетических факторов значительно повышает риск заболевания БА.

В настоящее время благодаря успехам молекулярной генетики и развитию методов позиционного и кандидатного картирования появилась возможность решения этой проблемы в терминах хромосомной локализации и описания полиморфизма конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к тем или иным мультифакториальным заболеваниям [9, 17].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Первые работы по выявлению генов, связанных с предрасположенностью к БА, были выполнены в рамках так называемого «кандидатного» картирования. Выбор генов был основан на предположении об участии продуктов их экспрессии в формировании иммунновоспалительного и нейрогенного компонентов патогенеза БА и атопии. Такие гены называют «генами-кандидатами». При этом подходе проводят анализ ассоциаций или, реже, сцепления заболевания с полиморфными вариантами исследуемых генов. I.P. Hall, принимая во внимание сложность патогенеза заболевания, полагал, что количество генов-кандидатов заболевания должно быть достаточно большим, а по расчетам A. Polvi и соавт. их суммарное количество может достигать 1900 [36, 37, 87].

Среди возможных кандидатных генов рассматривали, в первую очередь, гены, кодирующие субстанции, участвующие или связанные с основными звеньями патогенеза (факторы и медиаторы воспаления; факторы антигенного

распознавания и гуморального иммунного ответа; рецепторы цитокинов; внутриклеточные сигнальные молекулы и молекулы межклеточной адгезии), а также гены, функционально имеющие отношение к БА, но которые невозможно отнести ни к одной из указанных категорий (например, гены биотрансформации ксенобиотиков CYP1A, GSTT1, GSTM1 и др.) [8, 20, 28, 34, 35, 53, 68, 80, 85].

Как правило, изучают полиморфизмы кандидатного гена и их связи с развитием заболевания. Известно, что некоторые варианты полиморфизма гена не оказывают влияния на его экспрессию. В то же время в некоторых случаях полиморфизм может быть связан со свойствами соответствующего фермента. В этом случае различия между полиморфными вариантами гена будут проявляться на биохимическом уровне, увеличивая или уменьшая предрасположенность к развитию заболевания. Как правило, наличие полиморфного варианта конкретного гена, ассоциированного с заболеванием, не обуславливает напрямую развитие патологии, но способствует ему наряду с генетическими вариантами других генов и факторами внешней среды.

С помощью «кандидатного» подхода были идентифицированы несколько десятков генов, для которых получены воспроизводимые результаты, свидетельствующие об их участии в патогенезе БА, формировании ассоциированных с ней фенотипов или влиянии на эффективность терапии. Однако отсутствие информации об участии конкретного гена в патогенезе БА, как правило, ограничивает использование кандидатного картирования.

Перспективным методом представляется другой подход, называемый «позиционным картированием». Он основан на анализе сцепления между генами заболевания, располагающимися в картированной области хромосом, и полиморфными ДНК-маркерами. Использование различных приемов полногеномного скрининга позволило определить регионы различных хромосом, которые содержат гены предрасположенности БА. В настоящее время наибольшее внимание привлекают участки 17q21.1–q21.2, 13q14.1, 11q12.3–q13.1, 10q11.2, 6p21.2–p12, 6p21.3, 6p21.3, 5q32–q34, 5q31.1–q33.1, 5q31–q34, 5q31, 4q13–q21, 2q22. [74]. Большинство идентифицированных хромосомных регионов значительны по размеру и, следовательно, могут содержать большое количество кандидатных генов [111]. Существующие молекулярно-генетические технологии, используемые при анализе этих хромосомных регионов (тонкое картирование, SNP-полиморфизмы, микросателлитные маркеры, неравновесие по сцеплению и др.), позволяют идентифицировать гены предрасположенности к БА даже без информации об их конкретной роли в патогенезе заболевания (например, гены дезинтегина или металлопротеиназы-33) [63].

В последнее десятилетие повышенный интерес вызывают поиски генов-кандидатов для многих мультифакториальных заболеваний, в том числе БА. Только в 2006–2007 гг. идентифицировано около 50 генов, возможно ассоциированных с БА или ее фенотипами. Полученные данные свидетельствуют, что в развитие астматического синдрома участвуют множество генов, каждый из которых вносит определенный, но незначительный вклад в общую предрасположенность к заболеванию. Кроме того, показано, что количество и относительная важность генов и эффектов окружающей среды или генов-модификаторов в развитии БА варьирует в различных этнических популяциях [29, 58, 78, 84]. Эти различия могут определять межпопуляционную и межэтническую вариабельность в частоте и клинико-лабораторных показателях БА. В этом отношении показательны результаты исследования T.D. Howard и

соавт. [46]. Основной задачей работы было изучение возможной ассоциации полиморфизма гена металлопротеиназы ADAM33 с БА или связанными с ней фенотипами. Оценивали 8 SNP в 3'-области этого гена у больных, принадлежащих к четырем этническим группам (афроамериканцы, белые жители США, испанцы и датчане). Статистически значимую ассоциацию выявляли по крайней мере для одного из использованных SNP и БА в каждой выборке больных. Связанные с БА фенотипы, в том числе общий уровень IgE, также были ассоциированы с SNP. Вместе с тем не удалось выявить ни одного SNP, который был бы ассоциирован с БА во всех исследованных выборках. Результаты исследования, помимо установления значимости гена ADAM33 в патогенезе БА, свидетельствуют о необходимости учета этнических/расовых и популяционных факторов при оценке полученных данных.

Важно подчеркнуть, что результаты полногеномного скрининга генов-кандидатов БА позволяют не только идентифицировать «новые» гены, но и проводить прицельный поиск патофизиологических механизмов реализации генетической предрасположенности. Так, в недавних исследованиях было продемонстрировано, что полиморфизм гена ADAM33 связан с особенностями функционирования мышечных волокон дыхательных путей при БА [72].

Таким образом, результаты многочисленных исследований генетики БА свидетельствуют о различных молекулярных основах БА и атопии: как правило, локусы, сцепленные с БА или БГР, не ассоциировались с уровнем IgE и наличием специфической сенсibilизации по данным кожного тестирования. Получило подтверждение и предположение о связи возможного провоцирующего действия природных факторов внешней среды, а также курения с генетическими особенностями организма [27, 92].

Современные представления о природе мультифакториальных заболеваний, к которым относится и БА, предполагают, что совокупность эффектов многих генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию, формирует (на уровне белковых продуктов) неповторимую биохимическую индивидуальность человека. В зависимости от ее содержания формируется либо низкая, либо высокая степень предрасположенности, которая в случае действия разрешающих факторов среды реализуется в патологический фенотип, то есть развивается заболевание. Очевидно, что для понимания наследственных основ БА необходимо установить неблагоприятные сочетания конкретных полиморфных вариантов генов подверженности, приводящие к развитию патологии. В настоящее время получены данные о связи с БА и ассоциированными с заболеванием признаками полиморфизма приблизительно 100 генов [20].

Особое внимание привлекает хромосома 5, поскольку в регионе 5q31–5q33 сосредоточены гены, которые по своим функциональным свойствам могут иметь прямое отношение к БА: интерлейкина 4 (IL 4), β_2 -адренорецептора, а также (ближе к дистальному району длинного плеча хромосомы) синтазы лейкотриена C₄ или рецептора кортикостероидов. Действительно, в ряде работ были показаны ассоциации и генетическое сцепление указанных локусов и БА. Так, при исследовании нидерландских семей выявлено сцепление маркеров около гена IL 4 и гена β_2 -адренорецептора с уровнем общего IgE, БГР и БА. В этих же семьях обнаружили корреляцию между уровнем общего IgE и чувствительностью бронхов к гистамину [75].

ГЕНЫ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ

Интерлейкины занимают особое место в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и

воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза БА [68, 90, 76]. С точки зрения генетики, интерес вызывает тот факт, что гены наиболее важных в развитии БА интерлейкинов (IL 4, 5, 9, 13) расположены тандемно в одном кластере (5q31–33). В нескольких исследованиях было установлено сцепление БА и ассоциированных признаков с этим локусом [10, 40, 55, 86].

Изучение полиморфизма генов рецепторов интерлейкинов продемонстрировало его большую важность в детерминации предрасположенности к БА. Первоначально была обнаружена миссенс-мутация Gln551Arg гена α -цепи рецептора IL4RA [41, 42]. Авторы установили статистически значимую ассоциацию аллеля Arg551 с атопией и предположили, что Arg551-форма рецептора обладает пониженным сродством к внутриклеточной тирозинфосфатазе SHP-1, опосредующей сигнал терминации транскрипции гена IL4RA. Таким образом, индивиды с Arg551 характеризуются потерей возможности к супрессии синтеза IL 4, что и является фактором предрасположенности к атопии. С другой стороны, эти данные в ряде работ подтверждения не получили [77]. Более того, в противоречии с данными было показано, что аллель Arg551 ассоциирован с пониженной концентрацией IgE [41, 60]. Этот эффект усиливается в присутствии аллеля Pro478 полиморфизма Ser478Pro гена IL4RA. Другой полиморфизм IL4RA (Ile50Val), в отличие от Gln551Arg, локализован в экстраклеточном домене рецептора и также ассоциирован с атопией [77]. Показано, что данный вариант ассоциирован и с атопической БА, и с повышением уровня общего и специфического к аллергенам домашней пыли IgE. Авторы установили, что данный вариант IL4RA примерно в три раза по сравнению с Val50 увеличивает активность IL 4-ответа за счет повышения активности субъединицы рецептора. Для прояснения роли полиморфизмов Gln551Arg и Ile50Val были проведены эксперименты с трансфектными клеточными линиями, результаты которых показали, что чувствительность к IL 4 существенно повышена у трансфектантов с Ile50Val-типом рецептора и не зависит от вида аминокислоты в позиции 551 [77]. В целом полученные результаты можно рассматривать как убедительные доказательства значимости полиморфизма Ile50Val в структуре генетической предрасположенности к БА. С другой стороны, поставлена под сомнение роль Gln551Arg полиморфизма гена IL4RA как фактора предрасположенности к заболеванию.

В последующих работах была убедительно доказана значимость некоторых полиморфных вариантов генов интерлейкинов для развития заболевания [40, 41, 42, 59, 71, 110]. В исследовании В.А. Казначеева и соавт., посвященном выяснению роли полиморфизмов промоторной области гена IL 4 (C-33T; C-590T и G1098T), было показано, что только C-33T полиморфизм ассоциирован с БА [55]. Авторы полагают, что полиморфизм C-33T гена IL 4 может рассматриваться как один из факторов предрасположенности к БА, поскольку он модулирует концентрацию сывороточного IL 4 и уровень общего IgE.

Изучение полиморфизмов генов, ассоциированных с общими патогенетическими механизмами, характерными для многих заболеваний, позволяет идентифицировать и генетические факторы, специфически связанные с предрасположенностью к развитию БА [34, 35, 91, 108]. Например, изучение полиморфизма по транзиции C-703T в промоторной области гена IL 5, проведенного на выборке больных г. Томска, показало существенную связь аллеля C-703 с БА, БГР и атопией по данным кожных

проб [14]. Молекулярный механизм полученной ассоциации может быть связан с усилением экспрессии гена IL 5 и, соответственно, с повышением уровня его белкового продукта, являющегося мощным активатором эозинофилов, которые в свою очередь провоцируют развитие воспаления, приводящее к обструкции и гиперреактивности дыхательных путей [56].

ГЕНЫ РЕЦЕПТОРОВ IgE

Получены данные о роли гена β -цепи высокоаффинного рецептора IgE (FcER1). Взаимодействие повышенного уровня специфического IgE с FcER1 играет центральную роль в патогенезе аллергической БА [22, 66]. Было высказано предположение, что молекулярные варианты FCER1B могут способствовать развитию атопического состояния за счет усиления высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками или стимуляции экспрессии IL 4 и CD40-лиганда [44, 93].

Прямым секвенированием в шестом экзоне гена FCER1B были обнаружены миссенс-мутации Leu181Ile и Leu183Val [95]. На случайной выборке авторы работы обнаружили ассоциацию аллеля Leu181Ile с высоким уровнем общего IgE и положительными аллергопробами к пыльце. Более чем у половины (56%) исследованных индивидов, имеющих аллель Leu181Ile, была диагностирована атопия (по результатам кожных аллергопроб и высокому уровню общего IgE). При обследовании сибсов пробандов с аллергической БА было обнаружено, что носители аллеля Leu181Ile также страдали аллергией, тогда как 85% детей, не имеющих этого аллеля, были здоровы. Другой вариант гена FCER1B, приводящий к аминокислотной замене Glu237Gly соответствующего белка, ассоциирован с положительными аллергопробами к пыльце растений и антигенам клеща домашней пыли, а также с БГР на метахолин [42]. Риск развития БА у индивидов с данной заменой был в 2,3 раза выше, по сравнению с лицами без нее. При исследовании выборки больных из японской популяции установлена существенная ассоциация варианта Glu237Gly с высоким уровнем общего IgE и с атопической, но не с эндогенной (неаллергической) БА [96]. Несмотря на то что механизм ассоциаций полиморфных вариантов гена FCER1B с БА пока до конца не ясен, уже сейчас можно утверждать, что этот ген является важной составной частью наследственной предрасположенности к атопической форме заболевания [70, 96].

ГЕН β_2 -АДРЕНорецепТОРА (ADRB2)

β_2 -адренорецептор локализуется на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах. Стимуляция этого рецептора циркулирующими катехоламинами и β_2 -адреномиметиками приводит к дилатации бронхов, поэтому β_2 -адреномиметики активно применяются в терапии БА. У больных с тяжелой БА отмечены изменения функциональной активности рецептора [19, 21]. β_2 -Адренорецептор играет важную роль в регуляции констрактивных элементов в стенке дыхательных путей, поэтому мутации кодирующего его гена могут вносить вклад в развитие БА [37, 38]. Важным представляется и то, что ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31 вблизи кластера генов интерлейкинов. Идентифицировано 9 полиморфизмов в кодирующей части гена ADRB2, из которых 4 приводят к аминокислотным заменам в белковой последовательности [89]. Было показано, что один из этих полиморфизмов, Val34Met, не влияет на функциональные особенности рецептора, поэтому в дальнейшем исследования были сосредоточены на трех остальных заменах — Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile. Оказалось, что аллель Gly16

ассоциирована с ночной БА и БГР, а Glu27 — с пониженной чувствительностью дыхательных путей к метахолину у больных БА [81]. Замену Thr164Ile наблюдают очень редко, поэтому исследования ее возможных последствий в отношении БА затруднены. Следует отметить, что частоты «патологических» мутаций ADRB2 у больных БА и здоровых индивидов существенно не отличаются, кроме того, у здоровых лиц с фенотипами Gly16 и Glu27 легочная функция нормальна, а БГР отсутствует, поэтому маловероятно, что эти мутации являются непосредственной причиной БА [80].

ФАРМАКОГЕНЕТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В настоящее время значительное внимание уделяют генетической регуляции ответов на проводимую терапию БА [49, 83, 106, 111]. При решении этой проблемы многие авторы предполагают, что БА — не этиологически единая нозологическая форма, а сложный клинический синдром, в возникновении которого принимают участие множество средовых и наследственных факторов. Поэтому с генетических позиций БА можно называть «сложным» фенотипом, одним из проявлений которого является широкая вариабельность в ответах организмов на терапию. Вариабельность индивидуальных ответов на медикаментозное воздействие может быть обусловлено множеством факторов. Прежде всего следует отметить такие факторы, как тяжесть и тип болезни, интеркуррентные заболевания, сочетание фармакологических препаратов (взаимодействие различных лекарств), средовые условия, возраст пациента и др. Тем не менее полагают, что генетическое разнообразие обуславливает до 80% межиндивидуальных различий эффективности лечения [69, 107]. Доказано, что чувствительность больных к воздействию препаратов для лечения БА может существенно различаться в зависимости от генетических характеристик организма. Таким образом, основной задачей фармакогенетики является изучение роли генетических детерминант в возникновении различий на проводимую терапию. Принципиально возможны два основных пути влияния генетических факторов на эффективность лечения БА.

♦ Изменения метаболизма лекарственного средства, связанные с аллельными вариантами генов, контролирующими его катаболизм или экскрецию (фармакокинетика). Примером генетического контроля фармакокинетики лекарственных препаратов является система цитохрома P-450. До настоящего времени не идентифицировано ни одного гена, ответственного за данный вид фармакогенетического контроля при БА.

♦ Изменение способности клеток-мишеней к связыванию или к взаимодействию с лекарственными препаратами в зависимости от аллельных вариантов генов, (фармакодинамика). Практически все исследования фармакогенетики БА относятся к данной категории. Основная концепция фармакодинамического подхода состоит в анализе генетических различий по специфическим вариантам полиморфизмов генов в группах больных, «ответающих» и «не отвечающих» на терапию.

В настоящее время для базисной терапии БА широко используют четыре основных класса лекарственных препаратов.

- ♦ β-Адреномиметики (применяют ингаляционно для устранения бронхоспазма — сальбутамол и др.).
- ♦ Глюкокортикоиды (применяют как ингаляционно, как и системно — преднизолон, флутиказон, будесонид и др.).
- ♦ Теофиллин и его производные (для устранения бронхоспазма).
- ♦ Ингибиторы лейкотриенового пути (монтелукаст и др.).

Довольно большая группа кандидатных генов, определяющих предрасположенность к развитию БА, а также эффективность различных противоастматических препаратов, находится в области 5q31–33. В данном участке располагаются гены β₂-адренорецептора (ADRB2), генный кластер IL 4, ген рецептора глюкокортикоидов.

β-Адреномиметики

β₂-Адренорецептор — трансмембранный протеин, который после связывания с агонистом активирует G-протеин, что опосредует сигнал, приводящий в конечном счете к бронходилатации. Введенный β-адреномиметик связывается с β₂-адренорецептором, что приводит к высвобождению β₂-адренорецептор-киназы, активации G-протеина и аденилатциклазы с последующим увеличением концентрации цАМФ, который стимулирует работу кальциевого насоса, перераспределяющего ионы кальция в миоцитах, со снижением его концентрации в миофибриллах; а также активирует протеинкиназу, фосфорилирующую β₂-адренорецептор и G-протеин. В результате происходит расслабление бронхов всех калибров, повышается сократимость дыхательных мышц диафрагмы, увеличивается мукоцилиарный клиренс. За счет активации аденилатциклазной системы ингибируется высвобождение цитокинов. β-Адреномиметики ингибируют процесс активации тучных клеток, таким образом тормозя синтез простагландинов, гистамина. Как уже было отмечено, в кодирующей части гена ADRB2 выявлены 9 полиморфизмов, 3 из которых изменяют функциональные особенности рецептора, ассоциированы с астматическими фенотипами и эффективностью терапии β-адреномиметиками. Существенной прогностической значимостью обладают данные о том, что у больных БА, гомозиготных по Gly16, выше риск развития более тяжелой глюкокортикоид-зависимой формы заболевания [89]. В то же время установлено, что Gly16-форма рецептора существенно быстрее деградирует при действии β-адреномиметиков по сравнению с Arg16. Именно поэтому полагают, что больные БА, получающие терапию препаратами этой группы, быстро становятся нечувствительными к ней и нуждаются в лечении глюкокортикоидами [65]. Сходные данные получены и для Glu27 — эта форма рецептора более устойчива к действию β-адреномиметиков, поэтому больные БА, гомозиготные по Glu27, отличаются пониженной реактивностью бронхов [37]. Так, Martinez et al. [73] показали, что наиболее выраженный ответ на однократное введение β-адреномиметика выявлен в группе детей, гомозиготных по Arg в положении 16, по сравнению с гомозиготами по Gly в данном положении.

Проведены исследования в группе пациентов с БА средней тяжести, находящихся на терапии β-адреномиметиком сальбутамол, часть из которых принимала препарат постоянно, часть — по необходимости. В эксперименте участвовали 255 пациентов, которые в течение 16 нед получали плацебо, которое затем заменили на сальбутамол. У больных, гомозиготных по Gly в положении 16, отмечено значительное улучшение показателей ФВД, по сравнению с пациентами, гомозиготными по Arg в положении 16, у которых при постоянной терапии β-адреномиметиком отмечали ухудшение показателей ФВД (извращенный ответ), а при использовании препарата по мере необходимости — незначительное улучшение. Таким образом, β₂-адренорецепторы с Gly в положении 16 максимально чувствительны к воздействию эндогенных катехоламинов. В связи с этим происходит снижение ответа на начальное введение β-адреномиметика у пациентов, гомозиготных по Gly в положении 16. С другой стороны, у пациентов, гомозиготных по Arg в положении 16, чувстви-

тельность к эндогенным катехоламинам снижена, но при этом отмечается адекватная реакция на длительное лечение β -адреномиметиком.

Эти данные во многом совпадают с результатами нашего обследования 208 детей с различными формами атопической БА [2]. У этих больных была выявлена ассоциация генотипа Gly/Gly16 гена β_2 -адренорецептора с недостаточным эффектом бронхолитической терапии β_2 -адреномиметиками короткого действия; также установлено участие аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии как β_2 -адреномиметиками, так и ингаляционными глюкокортикоидами.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды, связавшись с цитоплазматическим глюкокортикоидным рецептором, проникают в ядро и взаимодействуют с другими транскрипционными факторами, регулируя экспрессию генов-активаторов. Это приводит к угнетению цитокиновых рецепторов, лейкотриеновых рецепторов, синтеза простагландинов, гиалуронидазы, образования цитокинов макрофагами, что обеспечивает противовоспалительный эффект. В литературе описан лишь один ген рецептора глюкокортикоидов (5q31). В зависимости от терапевтического эффекта пациентов с БА разделяют на глюкокортикоид-резистентных и глюкокортикоид-зависимых. Механизм воздействия глюкокортикоидов при БА сложен и зависит не только от гена глюкокортикоидного рецептора, но и других генов, кодирующих Т-клеточные цитокины (ген IL 4, генный кластер IL 3, 4, 5, 9 и др.). В ряде работ продемонстрирована связь глюкокортикоид-резистентности с мутациями в промоторной области гена IL 4 (замена С на Т в положении 590), в промоторной области гена фактора некроза опухоли (TNF α) (замена А на G в положении 308); с точечной мутацией Ala576Arg в гене β -иммуноглобулинового рецептора тучных клеток (FCER1b) [53]. Также получены данные об эффективном действии глюкокортикоидов на пациентов с высоким уровнем оксида азота (ген индуцируемой синтазы оксида азота картирован в области 12q24.2–q24.3). Описано несколько полиморфизмов гена GCCR, но до настоящего времени ни для одного из них не доказана связь с глюкокортикоид-резистентностью (хотя ранее она и постулировалась), по крайней мере у детей с острым лимфобластным лейкозом и другими заболеваниями [47, 57, 104]. В то же время в исчерпывающем исследовании, проведенном A Stevens и соавт. [102], показано, что чувствительность к глюкокортикоидам может определяться специфичностью гаплотипа интрона В гена GCCR. В работе В.М. Ждановой и соавт. представлены результаты изучения полиморфизмов промоторной области гена GCCR у детей с БА [5]. Авторы пришли к выводу, что генотипирование BclI- и TtH111I-полиморфизмов гена глюкокортикоидного рецептора в совокупности с результатами клинико-лабораторных методов исследования, может быть рекомендовано для мониторинга, прогнозирования и оценки эффективности проводимого лечения и индивидуализации терапии глюкокортикоидами у детей с БА. Тем не менее проблема генетически обусловленной резистентности к терапии глюкокортикоидами у детей с БА остается все еще малоизученной и нуждается в дальнейшей разработке.

Ингибиторы цистеинил-лейкотриенового пути

Существуют три основных фермента, участвующих в синтезе лейкотриенов: 5-оксилипогеназа, LTC₄-синтаза, отвечающая за продукцию цистеинил-лейкотриена C₄, и LTA₄-гидролаза, участвующая в синтезе цистеинил-лейкотриена B₄. 5-липооксигеназа (ALOX5) участвует в образовании всех типов цистеинил-лейкотриенов. Установлено, что при ингибировании данного фермента лекарственными препаратами происходит улучшение ряда показателей у больных БА. В промоторной области гена AXOL-5 содержится ряд консенсусных сайтов связывания для нескольких транскрипционных факторов — Sp1, Sp3, Erg-1 и др. Особое значение имело выявление G + C последовательности относительно стартового сайта трансляции. В регионах Sp1, Erg-1 выявлены вставки одной или делеции одной или двух GGGCGG-последовательностей. В норме к консенсусным сайтам связывания способны присоединяться Sp1, Erg-1 в области промотора. При наличии мутаций происходит изменение этой способности, что в конечном итоге сказывается на продукции AXOL-5. У пациентов, имеющих мутации в данном гене (делеции в области консенсусных сайтов связывания Sp1, Erg-1 — М-аллель), терапия ингибиторами лейкотриенового пути практически неэффективна и, следовательно, не целесообразна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема генетики БА, утвердившаяся как одна из важнейших проблем медицинской и клинической генетики, все еще далека от ее полного осмысления. Исследования молекулярно-генетических основ заболевания за последние 15–20 лет позволили установить роль многих генов и их полиморфизмов в детерминации предрасположенности к БА. В этой связи актуальность анализа ассоциаций с БА полиморфизма еще не изученных или мало исследованных в этом отношении генов не вызывает сомнений. Изучение фармакогенетики БА находятся в самом начале, поэтому можно надеяться, что результаты последующих исследований генетического контроля фармакодинамики и фармакокинетики при БА откроют возможности оптимизации лечения, оценки его эффективности и профилактики побочных эффектов.

Наличие в родословной, помимо больного ребенка, родственников с минимальными проявлениями БА (но не с клиническим диагнозом) можно рассматривать как фенотипическое проявление части полигенного комплекса, формирующего предрасположенность к развитию заболевания. Это определяет необходимость медико-генетического консультирования членов подобных семей с учетом результатов клинических, иммунологических, биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Достижения и перспективы дальнейшего изучения клинико-генетических и молекулярно-генетических основ БА будут обусловлены реализацией комплексного подхода: от развития технологий микрочипов до биоинформационных подходов к анализу генов, учета взаимодействия генетической конституции с факторами внешней среды, что приблизит нас к пониманию механизмов возникновения и контроля бронхиальной астмы [7, 62].

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.

А.С. Колбин¹, Н.Н. Климко², Б.В. Андреев¹¹ Санкт-Петербургский государственный университет² Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Фармакоэкономический аспект применения омализумаба у пациентов с бронхиальной астмой

В ДАННОЙ СТАТЬЕ АВТОРЫ ОБСУЖДАЮТ НАИБОЛЕЕ СЛОЖНУЮ ПРОБЛЕМУ ПЕДИАТРИИ — ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ВЕДУЩИЙ НАШЕЙ РУБРИКИ ПРОФ. КОЛБИН А.С. ЗНАКОМИТ ЧИТАТЕЛЕЙ С НОВЫМ ПРЕПАРАТОМ ИЗ ГРУППЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ОМАЛИЗУМАБОМ, ПОЗВОЛЯЮЩИМ КОНТРОЛИРОВАТЬ ТЯЖЕЛУЮ, С ПЕРСИСТИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ, БРОНХИАЛЬНУЮ АСТМУ. АКЦЕНТИРУЕТСЯ ВНИМАНИЕ КАК НА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ТАК И НА ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЛЕЧЕНИЕ, МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА, ДЕТИ.

38



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
Статья поступила 22.03.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Актуальность лечения бронхиальной астмы

Симптомы бронхиальной астмы (БА) могут варьировать от умеренных до тяжелых [1]. Тяжелая БА ложится непосильным бременем на пациента, службы здравоохранения и общество в целом. Пациенты с тяжелой БА нуждаются в госпитализации в несколько раз чаще, чем пациенты с легким течением заболевания [2]. У госпитализированных по поводу БА пациентов очень высока вероятность повторных госпитализаций, а также повышен риск смерти, связанной с БА. Вероятность смерти от любой причины в течение года у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в 2 раза выше, чем у пациентов с легким течением заболевания [3].

Иммуноглобулины класса E (IgE) играют ключевую роль в генезе и прогрессировании атопической БА. Вероятность развития БА тесно коррелирует с уровнем IgE: чем выше сывороточный уровень IgE, тем больше вероятность возникновения БА [4].

Для лечения БА, согласно международным рекомендациям, применяются препараты различных классов: бронхорасширяющие (β_2 -адреномиметики короткого и длительного действия), метилксантины, противовоспалительные препараты (ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антилейкотриеновые средства). Комплексное лечение позволяет добиться приемлемых результатов, однако эффективность этой терапии непредсказуема вследствие многообразия механизмов запуска приступов удушья. Однако

A.S. Kolbin¹, N.N. Klimko², B.V. Andreyev¹¹ Saint Petersburg State University² Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

Pharmacoeconomic aspect of Omalizumab application among the patients, suffering from the bronchial asthma

IN THE GIVEN ARTICLE, THE AUTHORS DISCUSS THE MOST DIFFICULT ISSUE OF THE PEDIATRICS, WHICH IS THE TREATMENT OF THE SEVERE BRONCHIAL ASTHMA. OUR COLUMNIST IS PROFESSOR A.S. KOLBIN INTRODUCES OMALIZUMAB, A NEW MEDICATION FROM THE MONOCLONAL ANTIBODIES GROUP, TO OUR READERS. IT ALLOWS PRACTITIONERS TO CONTROL THE SEVERE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA. THE ARTICLE ACCENTUATES THE CLINICAL EFFECTIVENESS AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE MEDICATION APPLICATION.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, SEVERE RUN, TREATMENT, MONOCLONAL ANTIBODIES, CHILDREN.

известно, что общим звеном патофизиологического процесса развития БА является высвобождение гистамина из тучных клеток вследствие фиксации на них IgE. Гистамин обладает как бронхоконстрикторным, так и провоспалительным эффектом, в результате чего болезнь имеет хронический, часто тяжелый характер течения и трудно поддается лечению.

Распространенность БА в России сопоставима с другими странами Европы [5]. По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей и подростков превысила 9% и среди взрослого населения составила около 5% [6–8]. В 2000 г. распространенность БА в РФ составляла 5,014 млн человек. К 2010 г. распространенность БА в РФ составит около 5,714 млн больных. Этому будет способствовать, с одной стороны, 1% роста заболеваемости в год, с другой — уменьшение количества жителей России до 137,5 млн человек к 2010 г., связанное с высокой смертностью и низкой рождаемостью.

В 2002 г. было госпитализировано более 332 тыс. больных БА. Общее количество госпитализаций в 2002 г. несколько снизилось за счет подростков и взрослых больных, однако оно растет за счет детей. Смертность от БА в России в 2002 г. (по сравнению с 2000 г.) снизилась во всех возрастных группах и составила 751 случай (0,31 на 100 тыс. больных). Самая высокая летальность зарегистрирована в г. Москве и Московской области (этот регион России характеризуется высокой плотностью населения, специализированными стационарами, в которых концентрируются наиболее тяжелые больные, и высоким уровнем аутопсий у умерших в условиях стационара). Изучение летальных исходов у больных БА демонстрирует, что почти 50% смертей можно было бы предотвратить, так как они связаны с трудностью контроля БА. В 2001 г. бронхиальная астма привела к инвалидности 24,227 тыс. детей (7,4 на 10 000 населения соответственно), причем мальчиков почти в 2 раза больше, чем девочек. Количество койко-дней госпитализации в 2002 г. составило: у подростков и взрослых — 3,736 млн дней при средней продолжительности пребывания в стационаре 15,38 дня; у детей — 1,235 млн при средней продолжительности пребывания в стационаре 14,0 дней. По сравнению с 2000 г. произошло заметное сокращение как средней продолжительности пребывания, так и количества койко-дней у подростков и взрослых с БА. У детей ситуация отличается в сторону увеличения количества койко-дней и снижения средней продолжительности пребывания в стационаре. Таким образом, БА представляет актуальную медицинскую проблему, еще далекую от своего решения, что заставляет искать пути оптимизации контроля заболевания с применением новых, инновационных препаратов, к числу которых относят омализумаб (препарат Ксолар, Новartis Фарма) — гуманизированные моноклональные антитела к IgE.

Клинико-фармакологическая характеристика омализумаба

Омализумаб является первым представителем нового класса препаратов, разработанных с целью специфического воздействия на IgE для подавления аллергического воспалительного каскада на ранней стадии его

развития. Омализумаб представляет собой гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела к IgE, т.е. имеющие практически полное сходство с человеческими иммуноглобулинами, а потому не представляющими опасность для организма человека при лечении.

Омализумаб связывается именно с той частью молекулы IgE, которая обычно взаимодействует с высокоаффинными рецепторами к иммуноглобулину E (FcεRI) на поверхности тучных клеток и базофилов. Это приводит к резкому снижению количества свободных циркулирующих IgE. Омализумаб не взаимодействует с IgG, фиксированными на поверхности тучных клеток и базофилов, следовательно, не способствует развитию анафилактических реакций. Устраняя свободно циркулирующие молекулы IgE из кровотока и сокращая число рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток, омализумаб подавляет аллергический воспалительный каскад на ранней стадии и прерывает последовательность событий, ведущих к развитию обострения БА.

Согласно рекомендациям GINA (2006 г.), омализумаб назначается на 5-й ступени лечения дополнительно к терапии средними или высокими дозами ИГКС в сочетании с длительнодействующими β₂-агонистами.

Показанием для назначения омализумаба, согласно инструкции по применению, является персистирующая атопическая БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше.

Эффективность и переносимость омализумаба

Эффективность и переносимость омализумаба были изучены в серии клинических исследований с участием пациентов с тяжелой и среднетяжелой персистирующей атопической БА. В целом более 7500 взрослых и подростков с БА (дети старше 12 лет) приняли участие в исследованиях [9]. Более 5300 из них получили лечение омализумабом.

Исследование INNOVATE (INvestigation of Omalizumab in seVere Asthma TrEatment) — основное исследование Ксолара — представило убедительные доказательства того, что омализумаб эффективно снижает количество обострений БА, число экстренных обращений за медицинской помощью, улучшает функцию легких и уменьшает симптомы заболевания у пациентов с неконтролируемой тяжелой персистирующей атопической БА [10]. INNOVATE — рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное-слепое исследование, изучавшее эффективность, безопасность и переносимость омализумаба в течение 28 недель лечения. В анализ были включены 419 пациентов с неконтролируемой персистирующей атопической БА, получавшие лечение в соответствии с 4-й ступенью по GINA, 2002 г. (высокие дозы глюкокортикостероидов и длительно действующие β₂-адреномиметики в сочетании при необходимости с другими препаратами для контроля БА) В дополнение к проводимому лечению пациенты получали либо омализумаб в виде подкожных инъекций, либо плацебо. Дозу омализумаба для каждого пациента определяли согласно таблице расчета доз на основании исходного уровня IgE и массы тела пациента.

Исследование INNOVATE продемонстрировало, что добавление омализумаба к 4-й ступени терапии (GINA, 2002 г.) у пациентов с неконтролируемой тяжелой персистирующей атопической БА приводит к:

- снижению относительного риска клинически значимых обострений БА на 26%;
- снижению относительного риска тяжелых обострений — на 50%;
- значительному (на 44%) снижению относительного риска экстренных обращений за медицинской помощью (число госпитализаций, включая госпитализацию в реанимационные отделения, незапланированных визитов к врачу) по сравнению с плацебо.

В подгруппе ответивших на лечение омализумабом пациентов (т.е. пациентов, достигших значительного улучшения контроля БА) за 28-недельный период лечения относительный риск клинически значимых обострений БА снизился на 60,5% по сравнению с группой плацебо (0,34 против 0,85, $p < 0,001$); относительный риск тяжелых обострений БА снизился на 76% по сравнению с группой плацебо (0,13 против 0,54, $p < 0,001$).

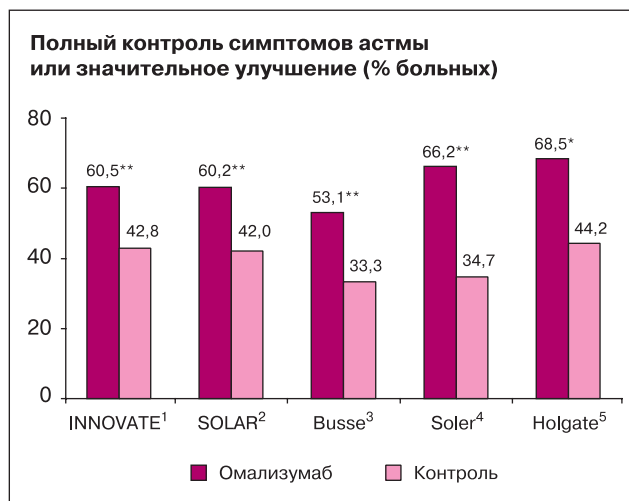
Объединенный анализ 7 клинических исследований позволил получить убедительные доказательства эффективности омализумаба, обеспечившего снижение числа обострений БА и экстренных обращений за медицинской помощью у пациентов преимущественно с тяжелой атопической БА [12]. Как и в исследовании INNOVATE, омализумаб назначался в качестве дополнительной терапии к проводимому лечению и вводился в виде подкожных инъекций каждые 2–4 недели в зависимости от исходного уровня иммуноглобулинов IgE и массы тела пациента. Объединенный анализ включал 4308 пациентов, 93% из которых страдали тяжелой персистирующей БА (по классификации GINA, 2002 г.).

Объединенный анализ 7 клинических исследований продемонстрировал, что при применении омализумаба у пациентов преимущественно с тяжелой персистирующей БА снижается относительный риск обострений БА на 38%, экстренных обращений за медицинской помощью — на 47%. Также было показано, что применение омализумаба эффективно независимо от приема пероральных ГКС или антилейкотриеновых препаратов [13, 14].

Омализумаб — это препарат скорее для контроля БА, нежели для обеспечения быстрого облегчения симптомов. В то же время, улучшая контроль над заболеванием у пациентов с тяжелой персистирующей БА, омализумаб закономерно снижает применение препаратов «скорой помощи» и пероральных ГКС. В течение 1 года лечения 49% больных, получавших омализумаб в дополнение к лучшему стандартному лечению, не испытывали потребности в назначении пероральных ГКС в сравнении с 26% пациентов, получавших только стандартное лечение [15]. В конце годовичного клинического исследования использование препаратов «скорой помощи» при приеме омализумаба сократилось на 80% по сравнению с контрольной группой [15].

Согласно общей врачебной оценке к пациентам, ответившим на терапию омализумабом, относились пациенты, достигшие полного контроля или значительного улучшения контроля БА. По данным различных клиниче-

Рис. Общая врачебная оценка эффективности омализумаба (достижение полного или значительного улучшения контроля симптомов БА)



Примечание:

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

¹ Humbert M. et al. Allergy 2005.

² Vignola A.M. et al. Allergy 2004.

³ Busse W. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2001.

⁴ Soler M. et al. Eur. Respir. J. 2001.

⁵ Holgate S.T. et al. Clin. Exp. Allergy 2004.

ских исследований, при применении омализумаба достоверно большее количество пациентов (61–69%) достигают полного или значительного улучшения контроля БА [10, 16–19] (см. рис.).

Снижение частоты обострений и числа экстренных обращений за медицинской помощью, улучшение функции внешнего дыхания, уменьшение количества и выраженности симптомов БА у принимающих омализумаб пациентов сопровождалось **значительным улучшением качества жизни**. В исследовании INNOVATE клинически значимое ($\geq 0,5$ баллов) улучшение качества жизни по шкале AQLQ отметили 60,8% пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с 47,8% пациентов группы плацебо. Помимо исследования INNOVATE улучшение качества жизни на фоне лечения омализумабом продемонстрировали еще 5 клинических исследований [16, 18–20]. Объединенный анализ включал данные 6 клинических исследований: 1221 пациент получал омализумаб, 1032 пациента — плацебо/контроль. При назначении омализумаба выявлено достоверно более выраженное улучшение качества жизни по шкалам AQLQ, чем в группах лечения плацебо/контроль (1,01 против 0,61, $p < 0,001$), а также существенная разница в числе пациентов, достигших клинически значимого улучшения (на $\geq 0,5$ баллов) по шкале AQLQ (66,3% против 52,4%, $p < 0,001$) [21].

Омализумаб хорошо переносился пациентами; частота и выраженность нежелательных явлений не отличается от плацебо.

Клинико-экономические результаты применения Ксолара (омализумаба)

Обострение тяжелой БА протекает, как правило, с госпитализацией пациента. При моделировании расходов



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



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

Ксолар
омализумаб

была принята средняя продолжительность госпитализации в 14 дней, из которых 3 дня больной проводит в палате (отделении) интенсивной терапии. Стоимость койко-дня в отделении интенсивной терапии составляет 4200 руб. по реальным оценкам в клиниках Москвы и 2500 руб. в региональных клиниках, в специализированном отделении в клиниках Москвы — до 1500 руб. и 800 руб. — в региональных стационарах [22–23].

Итого стоимость госпитализации составит:

- по г. Москве 4200 руб. $\times$ 3 дня + 1500 руб. $\times$ 11 дней = 29 100 руб.;
- в региональных специализированных учреждениях — 2500 руб. $\times$ 3 дня + 800 руб. $\times$ 11 дней = 16 300 руб.

Поскольку в стоимость пребывания в Москве входит фармакотерапия, дополнительных расчетов стоимость госпитализации не требует. В региональных крупных клиниках, как правило, стоимость оказываемой лекарственной помощи следует добавить к расчетной. В целом стандартная методика оказания помощи больным с тяжелой дыхательной недостаточностью при тяжелом обострении БА, предусматривающая введение глюкокортикостероидов, различных бронходилататоров, кислородотерапию и т.п., составляет примерно 300 руб. в сутки, что с учетом продолжительности пребывания в пульмонологическом отделении в 11 дней составляет не менее 3000 руб. Итого госпитализация в региональные стационары в среднем стоит около 20 тыс. руб. (табл. 1). К этим расходам также следует добавить стоимость услуг скорой помощи при госпитализации, где только транспортировка пациента оценивается в среднем в 2500 руб. по г. Москве [24].

Омализумаб применяется в зависимости от уровня IgE и массы тела больного согласно специальным таблицам дозирования. Стоимость омализумаба составляет 20 тыс. руб. за 1 ампулу 150 мг.

Фармакоэкономическая модель № 1 (максимально затратная, частота встречаемости 25%): пациент с тяжелой atopической БА, вес 80 кг, уровень IgE 300–400 МЕ/мл. Определенная в начале лечения дозировка — омализумаб по 300 мг каждые 2 нед, на год — 48 флаконов препарата.

- Стоимость фармакотерапии омализумабом для модели № 1 — 20 тыс. руб. $\times$ 48 = 960 тыс. руб./пациент/год.

Фармакоэкономическая модель № 2 (оптимально затратная, наиболее распространенная — более 50%):

пациент с тяжелой atopической БА, вес 80 кг, уровень IgE 200 МЕ/мл. В течение года он будет получать омализумаб по 300 мг каждые 4 нед, за этот период будет израсходовано 24 флакона препарата.

- Стоимость фармакотерапии омализумабом для модели № 2 — 20 тыс. руб. $\times$ 24 = 480 тыс. руб./пациент/год.

Фармакоэкономическая модель № 3 (минимально затратная, встречаемость — 25%): пациент со среднетяжелой atopической БА, вес 80 кг, уровень IgE до 100 МЕ/мл. В течение года получает омализумаб по 150 мг каждые 4 нед, за этот период будет израсходовано 12 флаконов препарата.

- Стоимость фармакотерапии омализумабом для модели № 3 — 20 тыс. руб. $\times$ 12 = 240 тыс. руб./пациент/год.

Фармакоэкономическая модель для подростков: пациент с тяжелой atopической БА, вес 50 кг, уровень IgE 300 МЕ/мл. В течение года будет получать омализумаб по 300 мг каждые 4 нед, за этот период будет израсходовано 24 флакона препарата.

- Стоимость фармакотерапии омализумабом для «подростковой» модели — 20 тыс. руб. $\times$ 24 = 480 тыс. руб./пациент/год.

В исследовании INNOVATE показано, что применение омализумаба приводит к полному контролю симптомов БА у 60,5% больных по сравнению с 42,8% пациентов в контрольной группе ($p < 0,01$). Снижение абсолютного риска невозможности контролировать БА составляет 0,177.

Соответственно, количество больных, которых надо пролечить, чтобы так же эффективно контролировать БА, как и одногодичное лечение омализумабом у одного больного, можно определить через показатель NNT (Number Needed to Treat).

$$NNT = 1 : \text{дельта абсолютного риска} = 1 : 0,177 = 5,6.$$

Несколько большая величина NNT — 6,4 — может быть получена при расчете на основании другого исследования, в котором показано, что тяжелые обострения при применении омализумаба по итогам годичной терапии возникали у 24% больных, а в контрольной группе — у 40,6% [25]. Это значение показывает, что для получения клинического эффекта, сопоставимого с клиническим эффектом применения омализумаба у 1 больного необходимо пролечить более 6 больных традиционными средствами.

Таблица 1. Затраты на лечение обострения тяжелой atopической бронхиальной астмы

Показатель	Москва	Региональный уровень (модель крупного города)
Стоимость койко-дня в отделении реанимации (руб.)	4200	2500
Стоимость койко-дня в специализированном отделении (руб.)	1500	800
Стоимость фармакотерапии (руб.)	–	3000
Общая стоимость лечения (руб./пациент)	~ 29 000	~ 20 000
Стоимость оказания услуг «скорой и неотложной помощи» (руб./пациент)	2500	1000
Общая стоимость периода госпитализации (руб./пациент)	~ 32 000	~ 21 000

В отечественных условиях больные, как правило, имеют более тяжелое течение БА вследствие позднего обращения за медицинской помощью и проблем с лекарственным обеспечением, а также из-за низкой дисциплины по выполнению врачебных рекомендаций. По данным сотрудников НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ (директор — академик РАМН, профессор А.Г. Чучалин), до начала терапии омализумабом частота тяжелых обострений в среднем была 5,1 в год, а по окончании терапии — 1,6. Таким образом, налицо более существенное действие омализумаба, чем в исследованиях, проведенных за рубежом. Количество тяжелых обострений в этой группе составляет в среднем 5,1 в год. Следовательно, стоимость лечения обострений может составить

- для Москвы — 32 000 руб. $\times$ 6,4 больных $\times$ 5,1 обострения = 1 146,9 тыс. руб.;
- для регионов — 21 000 руб. $\times$ 8 больных $\times$ 5,1 обострения = 752,6 тыс. руб.

Экономическая составляющая эффективности омализумаба складывается также из определения косвенных расходов, связанных с тяжелыми обострениями. При моделировании сделано допущение, что все больные трудоспособного возраста. Средняя заработная плата в РФ составляет 12 580 руб., а средняя продолжительность одного случая нетрудоспособности вследствие тяжелой БА составляет 24 дня, поэтому выплаты по нетрудоспособности для такого больного составят не менее 12 580 руб. [26]. К тому же во время болезни больной не производит общественно полезного продукта в течение как минимум срока обострения. С учетом стоимости произведенного в течение дня общественно полезного продукта стоимостью 5 долларов США (25 руб. за 1 долл. США) недополучение составит 3000 руб., всего общественные дополнительные расходы — 12 580 руб. + 3000 руб. = 15 580 руб. Общая дополнительная стоимость обострений согласно расчетному показателю NNT (5,1 обострений $\times$ 6,4 больных) = 15 580 руб. $\times$ 35,8 ~ 560 тыс. руб.

Общая стоимость тяжелых обострений БА в группе с традиционным лечением с учетом не прямых расходов —

- 1146,9 тыс. руб. + 560 тыс. руб. = 1706,9 тыс. руб./год (для Москвы);
- 752,6 тыс. руб. + 560 тыс. руб. = 1312,6 тыс. руб./год (для регионов).

Поскольку на 1 случай применения омализумаба приходится 1,6 тяжелых обострения в год, необходимо провести корректировку расходов.

Стоимость лечения обострения на Ксоларе: (32 тыс. руб. [стоимость лечения обострения в Москве] + 15 580 руб. [общественные дополнительные расходы]) $\times$ 1,6 = 76,1 тыс. руб.

Общие диспергированные расходы (усредненная стоимость модели с учетом процентного соотношения встречаемости — модель № 1 — 25%, модель № 2 — 50%, модель № 3 — 25%) составляют 540 тыс. руб. Расчет диспергированных расходов включает в себя: 1960 тыс. руб. $\times$ 25 человек = 24 млн руб., 480 тыс. руб. $\times$ 50 человек = 24 млн руб., 240 тыс. руб. $\times$ 25 человек = 6 млн руб. Общая стоимость на 100 человек — 54 млн руб., а на 1 больного — 540 тыс. руб. Откорректированная стоимость модели с учетом стоимости возможных обострений: 540 тыс. руб. + 76 тыс. руб. = 616 тыс. руб. (табл. 2). Таким образом, применение Ксолара экономически оправданно как в условиях столичного здравоохранения, так и на региональном уровне. Применение данного препарата дешевле, чем традиционное лечение в модельных исследованиях, выполненных с прогнозной направленностью. Безусловно, гуманистическая составляющая — восстановление качества жизни больных — не может быть представлена в виде экономических расчетов, однако она должна учитываться, поскольку в реальных условиях возможность выполнять работу в полном объеме или обслуживать себя имеет отчетливую бенефициарную составляющую (персональная прибыль вследствие редукции периода нетрудоспособности, пропуска школы, понижения группы инвалидности или

Таблица 2. Прогнозный клинко-экономический анализ применения омализумаба

Показатель	Омализумаб			Группа сравнения
	модель 1 (48 фл. в год)	модель 2 (24 фл. в год)	модель 3 (12 фл. в год)	
Стоимость препарата на год (тыс. руб./пациент)	960	480	240	—
Пропорциональность модели (%)	25	50	25	—
Средневзвешенная стоимость применения препарата в течение года (тыс. руб.)	540			—
Количество обострений в год/пациент	1,6			5,1
Пропорциональное количество больных с обострениями	1			6,4
Стоимость лечения всех обострений по столичному региону с учетом не прямых расходов (тыс. руб.)	76,1			1 706,9
Стоимость лечения всех обострений на региональном уровне (тыс. руб.)	58,5			1 312,6
Общая стоимость лечения всех обострений с учетом фармакотерапии (тыс. руб.)	616			—
Соотношение стоимости по столичному региону	1			2,77
Соотношение стоимости по регионам	1			2,13

снятия группы инвалидности, уменьшение времени походу за тяжелобольным и пр.).

Основные выводы

1. Тяжелая atopическая БА представляет собой экономическую проблему. Среднее число тяжелых обострений, требующих госпитализации, — 5,1 в год. Средняя стоимость лечения одного обострения с учетом общественных расходов в г. Москве достигает 47 580 руб., в условиях крупного регионального центра — 36 850 руб.
2. Омализумаб — инновационное решение проблемы тяжелой atopической БА, поскольку он связывает свободноциркулирующие IgE и подавляет высвобождение медиаторов аллергии.
3. Омализумаб существенным образом уменьшает число приступов удушья и тяжелых обострений БА (в среднем с 5,1 до 1,6 в год), улучшает качество

жизни больных, уменьшает количество дней нетрудоспособности, увеличивает физическую и общественную активность больных.

4. Вследствие редукции тяжелых обострений atopической БА омализумаб снижает как общественные, так и личные расходы пациента. Для получения равной эффективности необходимо пролечить 1 больного омализумабом и 6,4 больных традиционной терапией, что более чем в 2 раза затратнее.
5. Омализумаб может входить в программы государственного обеспечения для лечения больных со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой atopической природы, в том числе и у детей старше 12 лет, вследствие удовлетворения критерию сохранения материальных ресурсов в широкой популяции больных и обеспечения гуманитарной составляющей (повышение качества жизни больных, в том числе и детей).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patient UK. Asthma. <http://www.patient.co.uk/showdoc/23068680/>.
2. Fuhlbrigge A.L., Adams R.J., Guilbert T.W. et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — № 166. — P. 1044–1049.
3. Hartert T.V., Speroff T., Togias A. et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — № 89. — P. 467–473.
4. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — № 320. — P. 271–277.
5. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения // *Consilium-medicum.* — 2001. — Т. 3, № 12. — С. 28.
6. Дрожжев М.Е., Лев Н.С. и соавт. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей // *Пульмонология.* — 2002. — № 2. — С. 42–46.
7. Лещенко И.В. распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области // *Пульмонология.* — 2001. — № 2. — С. 50–55.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — ИД «Русский врач», 2001. — С. 35.
9. Corren J., Casale T., Lanier B.Q. et al. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (> 12 years) with moderate-to-severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — № 115. — S75.
10. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // *Allergy.* — 2005. — № 60. — P. 309–316.
11. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659 (revised 2006). National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute.
12. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // *Allergy.* — 2005. — № 60. — P. 302–308.
13. Wenzel S., Beasley R., Berkman N. et al. Omalizumab is efficacious in patients with severe asthma irrespective of oral corticosteroid use // *Chest.* — 2007.
14. Zeldin R., Massanari M., Maykut R. et al. Omalizumab reduced the need for steroid bursts in asthmatics concomitantly using leukotriene receptor antagonists (LTRAs) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — № 117. — P. 280, 1080.
15. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma // *Allergy.* — 2004. — № 59. — P. 701–708.
16. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR // *Allergy.* — 2004. — № 59. — P. 709–717.
17. Busse W. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108, № 2. — P. 184–190.
18. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // *Eur. Respir. J.* — 2001. — № 18. — P. 254–261.
19. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — № 34. — P. 632–638.
20. Buhl R., Hanf G., Soler M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma // *Eur. Respir. J.* — 2002. — № 20. — P. 1088–1094.
21. Chipps B., Buhl R., Beeh K-M. et al. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — № 22. — P. 2201–2208.
22. Доступно на: <http://www.presidentclinic.ru/?section=185>.
23. Доступно на: <http://pulmonolog-kb.ru/?section=7>.
24. Доступно на: <http://health-y.ru/price-tr>.
25. Buhl R., Soler M., Matz J. et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma // *Eur. Respir. J.* — 2002. — № 20. — P. 73–78.
26. Центр трудового права <http://law.edu.ru>.

Репродуктивное здоровье детей и подростков

Е.В. Уварова, Е.В. Трифонова

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий

Гипогонадотропный гипогонадизм (обзор литературы)

В ДАННОМ ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С СОВРЕМЕННЫМИ ДАННЫМИ О НОРМАЛЬНОМ ПОЛОВОМ РАЗВИТИИ ДЕВОЧЕК, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЕГО НАРУШЕНИЙ. АВТОРЫ БОЛЕЕ ПОДРОБНО РАССМАТРИВАЮТ ПРОБЛЕМУ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА, ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И НЕГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ, ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.



Ведущая рубрики:

Уварова Елена Витальевна,

доктор медицинских наук,
профессор, руководитель отделения
гинекологии детского и юношеского
возраста ФГУ НЦАиП им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий
Адрес: 117997, Москва,
ул. Акад. Опарина, д. 4,
тел. (495) 438-85-09
Статья поступила 13.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Половое созревание девочек в физиологических условиях

Половое развитие девочек происходит в результате сложного взаимодействия гипоталамических и гипофизарных отделов репродуктивной системы в подростковом возрасте с последующим становлением функциональной активности яичников [1]. Период полового созревания включает в себя препубертатный и пубертатный (I и II фазы) периоды и занимает по времени около 10 лет [2]. Его возрастными границами считают 8–18 лет [3].

На начало и течение периода полового созревания влияют многочисленные факторы, которые принято разделять на внутренние и внешние [4]. К внешним относятся климатические факторы (освещенность, высота над уровнем моря, географическое положение) и питание (достаточное содержание в пище белков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов) [5].

Возраст физиологического старта полового созревания девочек составляет $10,9 \pm 1,2$ лет ($\pm 1SD$) в Швеции, $11,2 \pm 1,1$ лет в Великобритании, в России $10,26 \pm 0,18$, срок менархе — $13,4 \pm 1,1$; $13,5 \pm 1,02$ и $12,58 \pm 0,04$ лет соответственно [6–8].

Накануне менархе снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к половым стероидам и уменьшение внутренних ингибиторных влияний ЦНС способствуют увеличению амплитуды и частоты импульсов гонадотропинрилизинг гормона (ГтРГ), особенно во время ночного сна. Нарастающее по амплитуде пульсирующее выделение ГтРГ повышает чувствительность гонадотрофов гипофиза и стимулирует пульсирующее выделение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. В этот период происходит дальнейшее ослабление сдерживающего влияния ЦНС на гипоталамический импульсный генератор ГтРГ, снижается порог чувствительности к половым стероидам, действующим по механизму обратной связи на уровне гипофиза и гипоталамуса. Эпизодическая ночная секреция ГтРГ сменяется постоянным импульсным выделением ГтРГ без суточного ритма — импульсы следуют с интервалом 90–120 мин. Импульсная секреция гонадотропных гормонов, в первую очередь лютеинизирующего гормона, повторяет характер импульсов ГтРГ и появляется сначала в ночное, а затем и в дневное время. Это приводит к увеличению продукции андрогенов и эстрогенов яичниками. Повышение продукции эстрадиола способствует развитию молочных желез, росту внутренних и наружных гениталий, феминизации фигуры, появлению циклических изменений эндометрия. От середины до конца периода полового созревания происходит формирование механизма положительной обратной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области, что способствует в последующем появлению овуляторных циклов [1, 9]. Усиление секреции половых стерои-

45

E.V. Uvarova, E.V. Trifonova

V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow

Hypogonadotropic hypogonadism (review)

THE REVIEW IS DEDICATED TO THE PROBLEM OF HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM. MODERN IDEAS OF THE STAGES OF NORMAL SEXUAL DEVELOPMENT OF GIRLS, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CONSTITUTIONAL ARREST OF SEXUAL DEVELOPMENT AND HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM ARE PRESENTED. MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF THIS CONDITION USING HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND NON-HORMONAL AGENTS ARE CONSIDERED.

KEY WORDS: HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM, SEXUAL DEVELOPMENT ARREST, TREATMENT, HORMONE REPLACEMENT THERAPY.

дов в пубертатном возрасте обусловлено двумя независимыми, но строго соотнесенными во времени процессами. Один из них — «адренархе» — увеличение секреции надпочечниковых андрогенов у девочек в возрасте 6–8 лет, которое примерно на 2 года предшествует реактивации функции яичников — «гонадархе» [10–12]. Именно деятельность половых желез (секреция овариальных стероидов — прогестерона, андрогенов и эстрогенов) приводит к развитию вторичных половых признаков, а своевременное менархе и становление регулярного менструального цикла служат объективным критерием правильного функционирования женской репродуктивной системы.

Вторичные половые признаки появляются в строгой последовательности: вначале начинают развиваться молочные железы (телархе), затем наблюдается скачок роста и появляется лобковое оволосение (пубархе), и только после этого возникает менархе [2]. Динамика развития вторичных половых признаков оценивается с помощью шкалы Tanner, в которой 1-я стадия соответствует препубертату, а 4–5-е стадии — половозрелому статусу [13]. Увеличение скорости роста — «ростовой скачок» — обычно служит наиболее ярким физикальным проявлением пубертатного «пробуждения» гипоталамо-гипофизарной гонадной оси у девочек [14]. В пубертате отмечается 1,5–3-кратное увеличение пульсовой секреции гормона роста с соответствующим 3-кратным увеличением синтеза инсулиноподобного фактора роста 1 и протеина 3. Пик секреции возникает у девочек в возрасте около 14,5 лет [15]. Продолжительность максимальной скорости роста в среднем занимает 2 года, затем процесс роста резко замедляется до 1–2 см в год и к 17–17,5 годам жизни под влиянием эстрогенов происходит окончательное закрытие эпифизарных зон роста.

Развитие молочных желез контролируется, в основном, эстрогенами, секретируемыми яичниками [9]. Увеличение секреции яичниковых эстрогенов в период полового созревания приводит к нарастанию числа эстрогеновых рецепторов, которые, в свою очередь, стимулируют нарастание числа рецепторов к прогестерону. Через соответствующие рецепторы эстрогены вызывают пролиферацию ткани молочной железы, индуцируют митотическую активность и дифференциацию цилиндрических клеток протоков и стимулируют рост соединительной ткани. Эстрогены также оказывают гистаминаподобный эффект на микроциркуляцию в сосудах молочной железы [16]. Прогестерон способствует пролиферации альвеол молочных желез. Под влиянием эстрогенов жировая клетчатка преимущественно развивается в местах, создающих типичную женскую фигуру, происходит рост костей таза [2]. Оволосение лобка и подмышечных впадин находится, главным образом, под контролем андрогенов, секретируемых яичниками и надпочечниками и конвертируемых в строге жировых клеток, сальных желез и волосяных фолликулов в активный метаболит — дегидротестостерон [9]. Средний возраст девочек в момент менархе в центральных районах России составляет 13 ± 2 года с физиологическими вариациями от 9 до 15 лет. Менархе возникает при достижении девочкой роста 159,6–162,3 см и массы тела 44,0–47,0 кг. Менструации начинаются, когда жировой слой составляет 22% массы тела.

Увеличение матки начинается в 8 лет, но особенно интенсивно она увеличивается в 10–11 лет. В 12–13 лет появляется угол между телом и шейкой матки, матка занимает физиологическое положение (anteflexio) в малом тазу, и соотношение шейки и тела матки становится равным 1:3. Увеличение яичников — процесс более постепенный: нарастание их массы в 11–12 лет совпадает с увеличением объема фолликулов [5]. В период полового созревания яичники смещаются в полость малого таза, распола-

гаются в препубертатном периоде на 2–4 см выше углов матки, а в пубертатном — у углов матки.

Влагалище увеличивается довольно интенсивно, достигая к концу полового созревания 10,5–11,0 см. Складчатость влагалища хорошо выражена. Усиливается секреция желез, появляется эластичность стенок влагалища и паравагинальных тканей. Увеличивается толщина эпителиального пласта влагалища, в мазке начинают превалировать промежуточные и поверхностные клетки, появляются лактобактерии. Совместное действие эстрогенов и андрогенов обуславливает увеличение наружных половых органов [2].

Задержка полового созревания

Задержка полового созревания (ЗПС) — отсутствие или выраженное недоразвитие вторичных половых признаков в возрасте, который превышает средний статистический показатель на 2 стандартных отклонения [17]. Критерии ЗПС у девочек (Novak E., 1981): отсутствие менархе в возрасте старше 16 лет; отсутствие признаков начала полового созревания в возрасте 13–14 лет и старше; отсутствие менархе в течение 3 лет и более от начала появления развития молочных желез и полового оволосения; несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту [5]. ЗПС — самый частый вариант нарушения полового созревания. Частота патологии, по данным разных авторов, колеблется от 0,4 до 2,5%. В структуре гинекологической заболеваемости у подростков частота ЗПС колеблется от 14 до 33% [2].

В зависимости от причин, приводящих к ЗПС, данное состояние можно классифицировать следующим образом [17]:

- конституциональная задержка полового созревания;
- гипергонадотропный гипогонадизм;
- гипогонадотропный гипогонадизм.

Основными клиническими характеристиками этих состояний являются первичная аменорея (крайне редко — вторичная), задержка развития вторичных половых признаков. В структуре аменореи первичная аменорея занимает всего около 10% [18, 19].

Конституциональная задержка полового созревания (синдром позднего пубертата) встречается у 30–40% девочек с ЗПС. У пациентов с конституциональной формой ЗПС в анамнезе часто имеются случаи задержки полового созревания, бесплодных браков и позднего менархе у близких родственников [17]. Однако встречаются и спорадические формы заболевания. В подобных случаях достаточно часто выявляется наличие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов: патология беременности и родов, низкие ростовые и весовые показатели при рождении, неблагоприятная социальная обстановка, сопровождающая рост и развитие ребенка, алкоголизм родителей [20]. В основе этой формы ЗПС лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих импульсную секрецию ГтРГ — ключевого звена в инициации пубертата. Этот факт позволяет многим считать конституциональную ЗПС вариантом нормального развития, реализующегося в более позднем возрасте [21]. Функциональные нарушения созревания гипоталамо-гипофизарной области могут быть обусловлены влиянием неблагоприятных экзогенных факторов (хронические заболевания, стрессы, физические и эмоциональные перегрузки и т.д.). У пациентов с ЗПС выявляется общая тенденция изменения уровня катехоламинов: снижение уровня адреналина и норадреналина и повышение концентрации серотонина [22].

Еще одной предполагаемой причиной конституциональной ЗПС является функциональная гиперпролактинемия. Факт повышения уровня пролактина в ответ на стимуляционные пробы с метоклопромидом, также как и повышение суточного пула пролактина, отмечен у детей с конституциональ-

ной ЗПС многими авторами [3]. Проба с метоклопромидом предложена даже в качестве дифференциально-диагностического критерия, отличающего задержку пубертата от гипогонадотропного гипогонадизма [3].

Ключевая роль в патогенезе задержки пубертата у детей с нарушением питания — как при дефиците массы тела, так и при ожирении — отводится лептину. Лептин является продуктом экспрессии *ob*-гена. Основной его ролью является контроль аппетита и развитие жировой ткани. Кроме того, лептин в определенных концентрациях, достигаемых только при достаточном развитии жировой ткани, оказывает стимулирующее воздействие на секрецию ГтРГ. Этот факт лежит в основе одной из теорий инициации пубертата: при достижении определенной «критической» массы тела уровень лептина становится достаточным для стимуляции ГтРГ-импульсов [3]. Имеются сообщения о роли мутантных форм лютеинизирующего гормона, обладающих более коротким периодом жизни. В общей популяции гетерозиготное носительство аномальных форм лютеинизирующего гормона составляет 26%, а гомозиготное — 3%. Наличие аномального лютеинизирующего гормона приводит к задержанному течению полового созревания и в дальнейшем — к нарушению репродуктивной функции [21]. Эти дети демонстрируют половое созревание, которое является более соразмерным с их костным возрастом, нежели с их паспортным возрастом. Дети с конституциональной ЗПС имеют невысокий рост (приблизительно на два–три стандартных отклонения ниже среднего роста для возраста), замедленное созревание костей скелета (отставание костного возраста от паспортного на 2–4 года). Нормальный рост и половая зрелость достигаются значительно позже, многие пациенты с конституциональной ЗПС продолжают расти и после 20 лет. Конечный рост является в целом соответствующим для их генетического пола, но находится обычно на нижней границе нормативного диапазона. Выраженной диспропорции телосложения не встречается. Кроме того, в последние годы получены данные о снижении минеральной плотности костной ткани у подростков с конституциональной ЗПС, которая сохраняется во взрослом возрасте и является фактором риска возникновения костных переломов [21].

Гипогонадотропный гипогонадизм

Гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ) называют клинический синдром, возникающий на фоне отсутствия либо снижения частоты или амплитуды секреции гонадотропинов [23]. Ведущим симптомом ГГ является аменорея, чаще всего первичная, реже вторичная.

В зависимости от уровня поражения выделяют следующие формы ГГ:

- I. Генетические и врожденные (в том числе связанные с патологией сосудов)
 1. Гипоталамические:
 - изолированная недостаточность ГтРГ (синдром Каллманна);
 - синдром Лоренса–Муна–Бардета–Бидля;
 - синдром Хенда–Шюллера–Крисчена;
 - синдром Прадера–Вилли;
 2. Гипофизарные:
 - парциальный или тотальный гипопитуитаризм;
 - синдром «пустого» турецкого седла.
- II. Церебральные
 - аменорея при нервной анорексии;
 - аменорея при снижении массы тела;
 - аменорея, вызванная интенсивными физическими нагрузками;
 - психогенная аменорея — аменорея на фоне стресса;
 - вследствие черепно-мозговой травмы.

III. Инфекционные

1. Гипоталамические
2. Гипофизарные

IV. Опухолевые

1. Гипоталамические
2. Гипофизарные

V. Посттравматические

1. Гипоталамические
2. Гипофизарные

VI. Лекарственные

1. Гипоталамические
2. Гипофизарные
 - лекарственная аменорея после приема метоклопрамида, фенотиазида, наркотических средств;
 - функциональная гиперпролактинемия, в том числе после приема комбинированных гормональных контрацептивов.

Недостаточность гонадотропинов может быть наследственной и приобретенной. В большинстве случаев она приобретенная и является следствием внешних воздействий, которые более часты у женщин, чем у мужчин [2, 24, 25]. Наследственные формы недостаточности гонадотропинов встречаются редко. Большая группа мутантных генов, приводящих к аномалиям гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, являются сцепленными с X-хромосомой. Таким образом, женщины являются носителями мутантного гена, а у мужчин имеются нарушения в репродуктивной системе [25].

Этиология, патогенез, клиническая картина и лечение гипогонадотропного гипогонадизма

Этиологическими факторами функциональных гипоталамических расстройств являются снижение качества жизни, обусловленное психологическим стрессом, повышенными физическими нагрузками, несбалансированным питанием, широким некомпетентным использованием гормональных контрацептивных средств. Угнетение репродукции в неблагоприятных условиях — результат адаптивной нейроэндокринной реакции организма, обеспечивающий эндогенную контрацепцию. Чаще всего гипоталамические расстройства проявляются в виде гипоталамической аменореи. Основным патогенетическим звеном дисфункции гипоталамуса являются центральные нейротрансмиттерные изменения, приводящие к расстройству секреции ГтРГ гипоталамусом. Это расстройство проявляется в снижении частоты и/или амплитуды пульсов лютеинизирующего гормона, отражающих эпизоды выделения ГтРГ. Почасовой гормональный скрининг выявил гетерогенность этих изменений у разных пациенток с гипоталамической аменореей и их нестабильность во времени, что, вероятно, отражает широту патофизиологических сдвигов при данном заболевании [26, 27].

Наиболее частая причина гипоталамической дисфункции — психологический стресс. Стресс — это неспецифическая нейрогормональная реакция организма, возникающая в ответ на действие чрезвычайных раздражителей, угрожающих нарушению гомеостаза [28].

Вторая по частоте причина дисфункции гипоталамуса — нарушение пищевого поведения. Потеря выше 15% от идеальной массы тела неизбежно связана с аменореей. Исследования последних лет свидетельствуют, что пищевая гипоталамическая дисфункция может возникнуть не только в случае снижения массы тела, но и при несбалансированном питании [27]. Так, обследование женщин с функциональной гипоталамической аменореей и нормальной массой тела выявило существенные сдвиги в рационе их питания в сторону повышения потребления клетчатки и снижения содержания жиров в пище. Подобная

диета в сочетании с физическими нагрузками приводит к уменьшению относительного содержания жира в организме и сопровождается рядом нейроэндокринно-метаболических изменений. Снижается частота импульсов лютеинизирующего гормона, снижается содержание инсулина и инсулиноподобного фактора роста, повышается частота импульсов СТГ при сохранении общего количества его суточной продукции, снижается температура тела и содержание в крови свободных тиреоидных гормонов.

Повышенные физические нагрузки также часто приводят к функциональным нарушениям гипоталамуса. У женщин, интенсивно занимающихся спортом, существенную роль играют характер физической нагрузки и возраст, в котором она началась. Если занятия начинают до менархе, оно запаздывает на 3 года, при этом впоследствии обычно развивается вторичная аменорея. Патогенетические механизмы не совсем ясны. По-видимому, значительную роль в данном процессе играют недостаточные энергетические запасы организма в жировой ткани. Отмечают также изменения в стероидном метаболизме при данной патологии, в особенности повышение внутрицеребрального содержания катехолэстрогенов, приводящее к изменению катехоламинергического тонуса [26].

Приобретенные формы гипоталамической аменореи нередко связаны с дисбалансом биогенных аминов. У девушек с повышенным уровнем серотонина и мелатонина в гипоталамусе на фоне сниженного содержания норадреналина отмечается нарушение процессов становления функции половой системы [29].

Причинами врожденного гипоталамического ГГ являются различные генетические дефекты.

Генетические причины, вызывающие ГГ, могут быть классифицированы следующим образом:

Аномальная миграция нейронов, продуцирующих ГтРГ, в процессе эмбриогенеза. Синдром Каллманна (ольфакто-генитальная дисплазия) — генетический дефект, характеризующийся функциональным дефицитом гипоталамической продукции и секреции ГтРГ, в сочетании с anosмией или гипосмией (Kallmann F., 1944). Частота синдрома Каллманна у женщин составляет 1 на 50 000 [24, 30]. Исследования показали, что гипоталамические нейроны, продуцирующие ГтРГ, в процессе эмбриогенеза формируются вместе с обонятельными нейронами в обонятельной луковице, а затем мигрируют оттуда в медио-базальный гипоталамус, формируя аркуатное ядро. Правильная миграция этих нейронов зависит от своевременной экспрессии гена, кодирующего экстрацеллюлярный матриксный белок anosмин-1 — молекулу нейронной клеточной адгезии, ответственную за миграцию нейронов [31]. Ген, кодирующий этот белок (KALING-1 или KAL), находится в области Xp 22.3 X-хромосомы. Мутации в гене KAL иногда ассоциируются с другими аномалиями, такими как гипоплазия червя мозга, односторонняя агенезия почки, синкинезии, неврологические нарушения.

Недавно было открыто молекулярное происхождение аутосомно-доминантной формы синдрома Каллманна. Им оказалась мутация рецептора фактора роста фибробластов-1. Гетерозиготные мутации рецептора часто сочетаются с расщелиной неба. Гомозиготная мутация фактора роста фибробластов-1 наблюдалась у одного пациента и сочеталась с агенезией мозолистого тела, односторонней потерей слуха, сращением 4 и 5 пястных костей.

Нарушение синтеза и высвобождения ГтРГ. При исследовании случаев идиопатического ГГ в семьях с близкородственными браками была найдена мутация в гене GPR54. Ген GPR54 находится в коротком плече 19-й хромосомы и кодирует двоянный рецептор к G-протеину [32]. Ген GPR54 экспрессируется в пределах гипоталамуса и ги-

пофиза и является необходимым для процессинга или секреции ГтРГ. Мутации в гене GPR54 наследуются аутосомно-рецессивно [33].

Ген PC-1 кодирует конвертазу-1 прогормона, которая обуславливает переход проинсулина в инсулин. При мутации, в дополнение к нарушению процессинга инсулина имеется нарушение процессинга проопиомеланокортина и, следовательно, наряду с недостаточностью ГтРГ и инсулина имеет место вторичный гипокортицизм [34].

Встречаются также мутации лептина или гена лептина. При мутациях в гене лептина или его рецептора клинически наблюдается гипогонадотропный гипогонадизм, сочетающийся с тяжелым ожирением [35].

Мутации гена ГтРГ или рецептора ГтРГ. Ген ГтРГ располагается в локусе 8p21–8p11.2 и кодирует декапептид — ГтРГ. Мутации в этом гене наследуются аутосомно-рецессивно.

Мутации генов факторов транскрипции, нарушающие развитие или функцию гонадотрофов гипофиза. SF-1 (NR5A1) и DAX-1 (NR0B1) — два гена, кодирующих одиночный ядерный рецептор гормона. Они экспрессируются в гипоталамусе, гонадотрофах гипофиза, гонадах, надпочечниках и регулируют развитие и функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси на различных уровнях.

Ген NR5A1 расположен в локусе 9p33 и кодирует стероидогенный фактор (SF-1) — одиночный ядерный рецептор гормона, который регулирует транскрипцию множества генов, отвечающих за дифференцировку пола по мужскому типу, регресс мюллеровых производных, играет важную роль в развитии надпочечников, яичек, яичников, гипофиза и гипоталамуса. Фактор транскрипции SF-1 стимулирует транскрипцию промотора гена лютеинизирующего гормона β [36].

На коротком плече X-хромосомы (Xp21) расположен ген DAX-1. Экспрессия гена DAX-1 осуществляется как в гипоталамусе, так и в гонадотрофах гипофиза, поэтому гипогонадизм, развивающийся при данной мутации, связан с дефектами как на гипофизарном, так и на гипоталамическом уровне [37].

Мутации генов фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов β и их рецепторов. Гонадотропины — гликопротеидные гормоны, представляющие собой гетеродимеры, состоящие из двух нековалентно связанных субъединиц — α и β . Ген лютеинизирующего гормона β расположен в локусе 19p13. Описан только один случай гомозиготной мутации в этом гене у мужчины с задержкой пубертата. У женщин описаны только гетерозиготные мутации в гене лютеинизирующего гормона β , которые проявлялись бесплодием [38].

Ген фолликулостимулирующего гормона β расположен в локусе 11p13. У женщин мутация этого гена обуславливает задержку пубертата, отсутствие развития молочных желез, первичную аменорею и бесплодие. Гетерозиготные мутации в данном гене могут проявляться только нерегулярным менструальным циклом и бесплодием [39].

Ген, кодирующий рецептор лютеинизирующего гормона, расположен в локусе 2p21. У мужчин мутация в этом гене может проявляться различно — от полной феминизации наружных гениталий до гипоспадии, микропениса, нарушения пубертата, азооспермии. У женщин с гомозиготной мутацией в гене рецептора лютеинизирующего гормона проявляется нормальным половым развитием, первичной или вторичной аменореей или олигоменореей, бесплодием [40].

Ген, кодирующий рецептор фолликулостимулирующего гормона, расположен в локусе 2p21–16. Наибольшая распространенность мутаций в этом гене наблюдается в Финляндии. Гомозиготные по данной мутации женщины

имеют вариабельные по срокам нарушения полового развития, первичную или вторичную аменорею. У гетерозиготных носителей мутации в гене рецептора фолликулостимулирующего гормона чаще встречаются нормальное половое развитие, регулярный менструальный цикл и фертильность [41].

Приобретенные формы гонадотропной недостаточности развиваются в результате анатомических и функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарной области и часто сопутствуют различным опухолям ЦНС, но могут возникать и в исходе оперативного нейрохирургического лечения по поводу новообразований хиазмально-селлярной области или лучевой терапии по поводу опухолей головы шеи. Внутрочерепная гипертензия вызывает функциональное повреждение нейронов вентральных и, в меньшей степени, дорсомедиальных ядер гипоталамуса, изменение диаданного ритма секреции ГРГ 1 импульс в 90 мин. Недостаточность секреции гонадотропинов может быть следствием поражения гипофиза или гипоталамуса при гранулематозных и инфильтративных заболеваниях (саркоидоз, гистиоцитоз X, гемахроматоз). Кроме того, причиной снижения функции гонадотрофов могут стать инфаркт гипофиза (кровоизлияние в опухоль гипофиза, синдром Шихана) и лимфоцитарный гипофизит.

Нередко встречаются поражения гипоталамо-гипофизарной области опухолевым процессом. Краниофарингиома — самая частая причина, приводящая к снижению гипофизарной функции у детей пубертатного возраста. Клиническая манифестация заболевания прежде всего связана с резким снижением скорости роста ребенка из-за уменьшения секреции СТГ. При выраженном объеме опухоли развивается нарушение зрения, включая билатеральное сужение полей, связанное с давлением опухоли на зрительный перекрест. Кроме этого, могут быть и другие новообразования — гистиоцитоз X, герминома, глиома зрительного тракта, астроцитомы, аденомы гипофиза. Клиническая картина опухолей гипофиза зависит от характера, локализации, направления и темпов роста. Лучевая терапия опухолей ЦНС, шеи, глаз, среднего уха, также как и облучение черепа при остром лейкозе, может обусловить гипоталамо-гипофизарные нарушения. При этом первые клинические признаки поражения могут проявляться спустя длительное время после облучения.

ГГ может сопровождать такие генетические заболевания, как синдромы Прадера–Вилли, Лоуренса–Муна–Барде–Бидля, Хедена–Шюллера–Крисчена, а также тяжелые соматические и эндокринные заболевания. Так, ГГ может иметь место при талассемии, гипотиреозе, болезни Кушинга.

Менархе у пациенток с ГГ чаще всего самостоятельно не возникает, однако может иметь место позднее, реже своевременное менархе. После 1–2 скудных менструаций, длительного периода олигоменореи или периода нормальных менструаций развивается стойкая аменорея [42]. Обычно менструации отсутствуют или очень редко имеют место скудные менструации 1–2 раза в год [2].

Девушки с **синдромом Каллманна** имеют аносмию или гипосмию различной степени выраженности. Больные зачастую не замечают нарушенного обоняния; необходимо применять пробы с различными разведениями душистых веществ [9] или обследовать пациентку с помощью ольфактометра. Выделяют три типа синдрома Каллманна. При I типе бывает агенезия лобных долей, бимануальная синкинезия (зеркальные движения рук), атаксия, агенезия почек, готическое небо. Для типа II характерны умственная отсталость, атрезия хоан, врожденный порок сердца, нейросенсорная тугоухость, низкий рост. III тип синдрома Каллманна характеризуется наличием дефек-

тов средней линии лица: расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезии почки.

Синдром Лоренса–Муна–Бардета–Бидля встречается с частотой 1:60 000. Заболевание часто бывает семейным, объясняется множественными дефектами гена, наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Ядра гипоталамуса подвергаются дегенеративным изменениям, уменьшается количество ганглиозных клеток и на их месте происходит разрастание клеток глии. Клинически этот синдром проявляется пигментным ретинитом, гипогонадизмом, ожирением, умственной отсталостью, полидактилией [2, 9, 43].

Синдром Хенда–Шюллера–Крисчена (или гистиоцитоз X) — это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся инфильтрацией кожи, внутренних органов и костей нагруженными липидами гистиоцитами. Проявляется данный синдром нанизмом, половым инфантилизмом, экзофтальмом, несхарным диабетом, ксантоматозом, увеличением лимфатических узлов, тяжелыми изменениями костного скелета. В процесс могут вовлекаться легкие и селезенка [2, 9, 43].

Синдром Прадера–Вилли — наследственное заболевание. Частота его в популяции составляет 1:5 000 — 1:10 000. В настоящее время установлено, что развитие синдрома Прадера–Вилли связано с повреждением критического района 15-й хромосомы (сегмента q11.2–q13). Причиной этого может быть микроделеция хромосомы 15, которая всегда отцовского происхождения или материнская изодисомия, т.е. когда обе 15-е аутосомы получены от матери. Проявления синдрома Прадера–Вилли — мышечная гипотония, ожирение, умственная отсталость, акромирия, гипогонадизм, задержка роста, повышенный риск развития лейкемии и других злокачественных новообразований. ГГ в данном случае связан с дисфункцией гипоталамуса, преимущественно в области вентромедиального и вентролатерального ядер [2, 9, 43].

В случаях, когда ГГ обусловлен органическим поражением гипоталамуса или гипофиза, в клинической картине будут присутствовать соответствующая неврологическая симптоматика, а также дефицит соматотропного гормона. Из анамнестических данных пациенток с ГГ обращает на себя внимание наличие неблагоприятной наследственности: позднее менархе у матери (19%), бесплодный брак у родственников 1–2-й степени родства (19%), возраст родителей старше 30 лет (22,5%), осложненное течение беременности и родов у матери (25,8%) [44]. В анамнезе имеют место частые ангины, тонзиллэктомия в возрасте 9–17 лет, инфекции, интоксикации, стрессовые ситуации, часто хронические [44]. У девочек с ГГ сопутствующая экстрагенитальная патология выявляется в 3,5 раза чаще, чем в популяции в целом, а по некоторым заболеваниям и более: хронический тонзиллит — в 7 раз, заболевания щитовидной железы — в 10,5 раз, сердечно-сосудистые заболевания — в 10 раз.

Женщины с врожденным ГГ имеют евнухоидный тип телосложения: высокий рост за счет увеличения длины ног, увеличение длины рук, уменьшение поперечных размеров таза, увеличение ширины плеч [2, 44]. Девушки с приобретенными формами гипоталамической аменореи чаще всего имеют правильное телосложение.

Костный возраст отстает от календарного почти у 70% больных [2].

Нарушается развитие вторичных половых признаков. Задержки адренархе, как правило, не наблюдается [2]. Молочные железы гипопластичны, чаще значительно недоразвиты, но могут быть нормально развиты, в зависимости от степени выраженности эстрогенодефицита [44]. Гинекологическое исследование выявляет гипоплазию наружных и внутренних половых органов, что подтвержда-

ется при УЗИ органов малого таза [2]. Слизистая оболочка влагалища тонкая, неэластичная, сухая. Шейка матки субконической или конической формы, наружный зев точечный. Кольпоцитологически выявляется гипозестрогения. Матка значительно уменьшенных размеров. Угол между телом и шейкой матки не выражен. Яичники пальпаторно не определяются. Гипоплазия матки выражена больше, чем яичников. Яичники располагаются на 2–4 см выше углов матки, объем их составляет 4 см³ [2, 44].

При гормональном исследовании выявляется снижение продукции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов по сравнению со здоровыми девушками того же возраста, причем она имеет ациклический характер. Собственная пульсация гонадотропинов в крови у женщин с гипоталамической аменореей может быть выражена или не выражена, что зависит от интактности гипофиза и активности гипоталамуса [44]. Уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и эстрадиола в плазме периферической крови ниже нормы или на ее нижней границе [2].

При анализе диагностических гормональных проб у девушек с ГГ выявлено, что проба с прогестероном может быть либо положительной, либо отрицательной, в зависимости от исходного уровня эстрогенов. Ответ на пробу с аналогами ГтРГ может быть положительным при локализации дефекта на уровне гипоталамуса и интактном гипофизе, либо отрицательным при поражении гипофиза [42, 44].

У женщин с ГГ изменения в состоянии нервной, сердечно-сосудистой, гепато-билиарной и костно-суставной систем встречаются чаще, чем у здоровых женщин, что обусловлено длительной монотонной гипозестрогией [45].

Исследования иммунного статуса свидетельствуют о том, что у девочек с ГГ имеются значимые изменения количественных и качественных показателей иммунитета. У таких пациенток отмечается более низкое абсолютное число лейкоцитов периферической крови при более высоком относительном содержании лимфоцитов, нейтрофилов, абсолютном содержании нейтрофилов. Удельный вес клеток, несущих CD3-, CD4-, CD8-маркеры, иммунорегуляторный индекс у девочек с ГГ снижен, а удельный вес клеток, несущих CD25-маркеры, повышен [46].

При рентгенографии черепа и турецкого седла выявляются изменения костей черепа: нерезко выраженный гиперостоз внутренней пластины лобной кости, иногда в сочетании с гиперостозом теменных костей и ретрофронтальных отростков; утолщение или истончение, остеопороз, обызвествление диафрагмы и «связок» спинки турецкого седла; пневматизация сосцевидных отростков, основных, лобных, и гайморовых пазух; у некоторых больных наблюдаются признаки внутричерепной гипертензии. Размеры турецкого седла могут быть нормальными или несколько уменьшенными, нередко наблюдается «малое» или «прикрытое» турецкое седло [44]. Все эти изменения связаны с недостаточностью эстрогенов [2].

При маммографии у больных с вторичной аменореей при ГГ выявляется полное замещение железистой ткани молочной железы жировой тканью с участками фиброизирования преимущественно в преареолярных отделах. У части больных (18%) обнаруживается фиброзно-кистозная мастопатия [44].

При исследовании сердечно-сосудистой системы у женщин с ГГ по данным ЭКГ были обнаружены изменения, оцененные как дисгормональная кардиомиопатия, отмечались признаки метаболических нарушений в миокарде [44]. По данным анализа липидного спектра крови у женщин с гипоталамической аменореей выявлена дислипидопроteinемия: повышение общего холестерина, увеличение уровня ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, снижение уровня

ХС-ЛПВП и повышение коэффициента атерогенности. Выявленная дислипидопroteinемия классифицирована как гиперлипидемия II и IV типов. Высокий уровень атерогенных фракций в крови у пациенток с ГГ оказался обратно пропорционален гипозестрогении. Обнаружена прямая зависимость между длительностью аменореи и коэффициентом атерогенности [44].

Выраженный дефицит эстрогенов обуславливает развитие остеопороза. Остеопороз, развивающийся при ГГ, классифицируется как вторичный остеопороз при заболеваниях эндокринной системы. Выраженность остеопороза при гипогонадизме зависит от времени его возникновения, то есть от того, была ли набрана пиковая костная масса, которая в норме набирается, в среднем, к 20 годам [47].

Лечение ГГ — трудная, не вполне решенная проблема. В зависимости от причины, вызвавшей его, лечение различно [2]. Терапия должна быть комплексной и проводиться, при соответствующих показаниях, совместно с неврологом, нейрохирургом, психиатром и эндокринологом [2, 43].

При опухолях гипофиза и гипоталамуса лечение оперативное. В целом для лечения ГГ предложены разнообразные методы, которые преимущественно можно разделить на негормональные и гормональные [2].

Негормональная терапия

Стимулирующая негормональная терапия эффективна у 69% больных [2]. При функциональном ГГ, связанном с хроническими заболеваниями, лечение направлено на устранение основной патологии. Гипоталамическая аменорея, связанная с четким предшествующим событием, имеет лучший прогноз выздоровления, чем идиопатическая. Для этого необходимо убрать иницирующий фактор. Выздоровление в этом случае происходит в 83% случаев, при этом у 61% восстанавливается нормальный ритм менструаций, остальные девушки имеют олигоменорею [48].

Общеукрепляющие мероприятия включают в себя диетотерапию (увеличение или снижение калорийности пищи в зависимости от массы тела), уменьшение физической и умственной нагрузки, ЛФК, по показаниям — психотропные препараты. Обязательно проводится санация очагов инфекции и адекватная терапия экстрагенитальных заболеваний. Рекомендуется назначение циклической витаминотерапии [20, 40, 46].

В литературе встречаются примеры применения антигомотоксической терапии в качестве негормональной терапии ГГ. Преимуществом антигомотоксической терапии перед другими направлениями в гомеопатии является близость ее теоретических постулатов многим современным представлениям о патогенезе акушерской и гинекологической патологии, что позволяет органично включить антигомотоксическую терапию в систему существующих методов лечения [35]. Основу антигомотоксической терапии составляет учение Реккевега о гомотоксинах — веществах, которые поступают в организм человека извне или образуются внутри него. Поскольку организм человека является открытой и стремящейся к равновесию биологической системой, гомотоксины, в случае неспособности организма их обезвредить, вызывают развитие заболевания. Несомненным достоинством антигомотоксической терапии является целостный подход к организму, обеспечивающий реальное воплощение на практике принципа «лечить не болезнь, а больного» [35]. В литературе имеется большое количество положительных примеров применения антигомотоксических средств при лечении психоневрологических расстройств, последствий стресса различного генеза, а также при различной акушерской и

гинекологической патологии [35]. Описаны отдельные случаи лечения вторичной аменореи с помощью антигомотоксических препаратов.

Критерии оценки эффективности негормональной терапии при ГГ по разным авторам различны. Ю.А. Гуркин (2000) предлагает оценивать изменения костного возраста, Е.М. Вихляева (2000) — появление менструаций, И.Б. Вовк и Г.Н. Абабкова (2002) — изменение ультразвуковых параметров тела матки и эндометрия [36, 40, 46]. В случае неэффективности негормональных методов лечения показана гормонотерапия.

Современные принципы гормональной коррекции ГГ

Патогенетическая гормональная терапия ГГ проводится аналогами ГтРГ или гонадотропинами. При лечении гипоталамических форм ГГ используют гонадолиберин, вводимый в импульсном режиме каждые 90 мин подкожно или внутривенно. Хорошие результаты получены при ведении препарата по 2 мг в интервале от 23 ч 30 мин до 7 ч 30 мин (12 мг в сутки) — 3 ночи в неделю на протяжении 6 нед. Однако в качестве рутинного способа индукции полового созревания у подростков с недостаточностью гонадотропинов этот подход не практикуется [9]. При гипоталамических формах ГГ применялся кломифена цитрат, действие которого объясняется связыванием его с рецепторами 17β -эстрадиола в гипоталамических ядрах, что приводит к усилению синтеза и секреции гонадотропинов. Отмечается также локальное воздействие его на биосинтез стероидов в яичниках [2, 43]. В литературе имеются данные, что кломифен за счет уменьшения активности эндогенных опиоидных пептидов увеличивает частоту выбросов гонадолиберина [50].

Вариантом патогенетической терапии ГГ является также введение гонадотропинов [9]. Это человеческие менопаузальные гонадотропины — (Меногон, Пергонал) и рекомбинантные гонадотропины — фоллитропин-бета (Пурегон и Гонал-Ф).

Однако препараты ГтРГ и гонадотропины дороги, сложны в дозировании и кратности введения, поэтому для базисной терапии ГГ они не используются.

Средством выбора для лечения гонадотропной недостаточности гипоталамического или гипофизарного генеза остается заместительная терапия половыми стероидами в течение длительного времени [45].

В литературе встречаются рекомендации пожизненного назначения заместительной гормональной терапии женщинам с ГГ с момента установления диагноза до возраста естественной менопаузы или в течение всего времени, пока желательна фертильность [2, 9, 42].

Проведение заместительной гормональной терапии при первичных эстрогендефицитных состояниях преследует цели:

- восполнения дефицита женских половых гормонов;
- стимуляции пубертатного ростового скачка у больных с задержкой роста;
- стимуляции и поддержания развития вторичных половых признаков;
- активизации процессов остеосинтеза;
- предупреждения возможных острых и хронических психологических, персональных и социальных проблем;
- подготовки к деторождению.

Доза эстрогенов должна подбираться строго индивидуально в зависимости от клинической картины и биологического («костного») возраста [13].

Старт терапии женскими половыми гормонами в разных литературных источниках предлагается различный. Целью индукции пубертата у детей с ГГ является подражание

спонтанному пубертату в соответствии с физическим и психическим развитием.

Р.А. Lee (1990) рекомендует начинать лечение с этинилэстрадиола в дозе 0,02–0,1 мг/сут, или с конъюгированных эстрогенов по 0,3–1,25 мг/сут. Не позднее, чем через год переходить к циклической терапии эстрогенами и прогестагенами. Первоначальное лечение эстрогенами и последующее добавление прогестагенов имитируют естественную последовательность событий пубертатного периода. В результате ускоряется развитие вторичных половых признаков и возникновение менархе. Если на фоне ежедневного приема эстрогенов появляются маточные кровотечения, циклическую терапию начинают раньше, чем через год [51].

В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович считали, что начальная доза метилэстрадиола должна составлять 20 мкг 1–2 раза в день, а доза этинилэстрадиола (микрофоллина) — 50 мкг [5]. Циклическую гормональную терапию необходимо проводить длительно, годами, поэтому авторы рекомендовали каждые 3–4 мес делать перерыв в лечении на 1–2 мес. Другого мнения придерживается Т.Н. Самохвалова, которая доказала нецелесообразность перерывов, так как в перерывы наблюдается значительное уменьшение размеров матки и молочных желез, а также появление «приливов жара» в ответ на снижение эстрогенов [11].

Е.В. Уварова (2004) предлагает начинать гормональную терапию при достижении костного возраста, равного 11–12 годам, с природных и полусинтетических эстрогенов в гелевой, таблетированной форме или в виде пластыря [13].

Препараты, применяемые для заместительной гормональной терапии, изучались в основном на примере постменопаузы — состояния вторичного эстрогендефицита, и дисгенезии гонад — состояния первичного дефицита женских половых гормонов. Установлено, что при эстрогендефицитных состояниях целесообразно использовать натуральные эстрогены, а не синтетические аналоги.

По данным М. Elshekh (2002), наиболее часто используются оральные эстрогены. Трансдермальные эстрогены не проходят через печень, и поэтому они идеальны у пациенток с заболеваниями печени, желудочно-кишечного тракта, гипертриглицеридемией, нарушениях в системе гемостаза. У 10% пациенток отмечается кожная реакция на пластыри. Препараты натуральных эстрогенов, например конъюгированные эстрогены или эстрадиол-валерат, эффективнее, чем оральные контрацептивы, так как они назначаются в 28-дневном непрерывном режиме. Кроме того, этинил-эстрадиол может воздействовать на печень у пациенток как с нормальным кариотипом, так и у пациенток с хромосомными аномалиями. Во время недельного перерыва могут проявляться признаки эстрогенной недостаточности [52]. По мнению М. Elsheikh, прогестагены должны назначаться минимум 10 дней в месяц, для профилактики карциномы эндометрия [52]. Альтернативой может быть комбинированная терапия при отсутствии менструальных кровотечений в течение первого года лечения, хотя отсроченные результаты такой терапии у молодых немного хуже. Риск рака молочной железы у женщин с ГГ не выше, чем в популяции и использование физиологических доз эстрогенов не увеличивает этот риск. Продолжительность заместительной гормональной терапии у женщин после 50 лет должна подбираться индивидуально, учитывая все преимущества и недостатки терапии.

По мнению большинства исследователей, первая менструальноподобная реакция в процессе моновоздействия эстрогенами появляется на 1–3-м курсе лечения. Появление менструальноподобной реакции является показанием к переходу на циклическую гормональную терапию.

С 2001 г. появились сообщения о применении трансдермальных форм препаратов (пластыри, гели), а также эндоназального спрея, содержащих 17 β -эстрадиол, при первичных эстрогендефицитных состояниях [52].

Стартовую терапию, по данным И.Б. Вовк и Г.Н. Абабковой (2002), следует начинать с трансдермального введения 17 β -эстрадиола в дозе 1,5 мг/сут (2,5 г эстрожеля). При увеличении толщины срединной маточной структуры до 7–8 мм назначать утрожестан по 100 мг 2 раза в день вагинально в течение 10 дней [48].

По данным Л.В. Сурковой (2006), натуральные трансдермальные эстрогены в качестве стартовой гормональной терапии обеспечивают более физиологичное повышение уровня эстрогенов в организме девочки, а последующее добавление во вторую фазу цикла дидрогестерона у больных с ДГ обеспечивает полноценное формирование компонентов молочных желез [53].

Более удобно непрерывное применение эстрогенов с дополнительным приемом гестагена каждые 2 нед. В течение 2–3 лет гормонального лечения следует постепенно увеличивать дозу эстрогенов с учетом динамики роста, костного возраста, размеров матки и молочных желез.

Стандартная доза эстрогенов для возмещения дефицита эстрогенных влияний, которая, как правило, не оказывает негативных последствий, составляла 20 (25) мкг/сут для этинилэстрадиола, 1,25 мг/сут для конъюгированных эстрогенов, 1 мг/сут для трансдермального эстрогенсодержащего геля и 3,9 мг/нед для пластыря с эстрогенами. Несомненные удобства дают препараты, содержащие 17 β -эстрадиол или эстрадиола валерат и гестаген (медроксипрогестерон, дидрогестерон) в фиксированной последовательности [52]. Терапия более высокими дозами эстрогенов приводит к ускоренному закрытию эпифизарных зон роста и развитию мастопатии [52].

В работе Е.В. Дорошенко (2006) рекомендуется назначение при гипоталамической аменорее циклической трехфазной терапии с формированием эстрогенного пика в преовуляторный период [54].

Прогноз самостоятельного восстановления менструальной и репродуктивной функции у женщин с врожденным ГГ неблагоприятный. В случае приобретенного ГГ возможно восстановление собственной менструальной и генеративной функции в случае устранения поражающего фактора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kalantaridou S.N., Chrousos G.P. Monogenic disorders of puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87, № 6. — P. 2481–2494.
- Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — С. 784.
- Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колор Ит студия, 2002. — С. 232.
- Вихляева Е.М., Сметник В.П., Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М., 2000. — Т. 2. — С. 15–35.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — С. 560.
- Largo R.H., Prader A. Pubertal development is Swiss girl // *Helv. Paediatr. Acta.* — 2000. — V. 38, № 3. — P. 229–243.
- Marshall W.A. Sex differences at puberty // *J. Biosoc. Sci. Suppl.* — 2001. — V. 2. — P. 31–34.
- Малаянская С.И. Оценка физического развития и полового созревания девочек // Материалы 36-й областной научно-практической конференции педиатров Архангельской области. — Архангельск, 26–28 апр. 2005. — Ч. 1.
- Репродуктивная эндокринология: В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. S.S.C. Yen, R.B. Jaffe. — М.: Медицина, 1998. — Т. 1. — С. 704; Т. 2. — С. 432.
- Gumbach M.M., Richards H.E., Conte F.A., Kaplan S.L. Clinical disorders of adrenal function and puberty: An assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone // *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex: Sero Symposium / Ed. M. Serio.* — N.Y.: Academic Press, 2000.
- Самохвалова Т.Н. Клиника и терапия задержки полового развития у девочек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
- Gumbach M.M., Roth J.C., Kaplan S.L., Kelch R.P. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: Evidence and concepts derived from clinical research // *Control of the Onset of Puberty / Eds V.V. Grumbach et al.* — N.Y.: John Wiley and Sons, 1974. — P. 115–166.
- Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития / Под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. — М., 2004. — С. 71–74.
- Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: Пер. с англ. / Под общ. ред. Ю.В. Наточина. — СПб.; М.: Невский диалект; БИНОМ, 2001. — С. 336.
- Nappi R.E., Facchinetti F. Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea // *Arch. Womens Ment. Health.* — 2003. — V. 6. — P. 83–89.
- Witkowska H.E., Carlquist M., Engstrom O. et al. Characterization of bacterially expressed rat estrogen receptor β ligand binding domain by mass spectrometry: structural comparison with estrogen receptor α // *Steroids.* — 2000. — V. 62. — P. 31–62.
- Hoffman B., Bradshaw K.D. Delayed puberty and amenorrhea // *Semin. Reprod. Med.* — 2003. — V. 21, № 4. — P. 353–362.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. — М., 2000.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 528.
- Malo J., Tremblay R.E. The impact of paternal alcoholism and maternal social position on boys' school adjustment, pubertal maturation and sexual behavior: a test of two competing hypotheses // *J. Child Psychol. Psychiatry.* — 1997. — V. 38, № 2. — P. 187–197.
- Семичева Т.В., Петеркова В.А., Баканова Т.Д., Герасимова Ю.В. Диагностика и результаты лечения андрогенами задержки пубертата у мальчиков // *Мед. науч. и учеб.-метод. журн.* — 2002. — № 7. — С. 32–40.
- Luboshitzky R., Lavi S., Lavie P. The association between melatonin and sleep stages in normal adults and hypogonadal men // *Sleep.* — 1999. — V. 22, № 7. — P. 867–874.
- Иловайская И.А., Зекцер В.Ю., Пищулин А.А. и др. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом // *Акуш. и гин.* — 2005. — № 4. — С. 53–55.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — С. 632.
- Filicori M. Endocrine basis of reproductive function. — Bologna: Monduzzi Editore, 2000. — P. 605.
- Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильин А.Б. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла // *Журн. акуш. и жен. бол.* — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 87–94.
- Meczekalski B., Tonetti A., Monteleone P. et al. Hypothalamic amenorrhea with normal body weight: ACTH, allopregnanolone and cortisol responses to corticotrophin-releasing hormone test // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — V. 142. — P. 280–285.
- Богданова Е.А. Эмоциональный стресс как причина вторичной аменореи у девушек. — 1981. — № 7. — С. 6–7.
- Swaab D.A. Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders // *Int. Rev. Cytol.* — 2004. — V. 240. — P. 305–375.
- Christian J.C., Bixler D., Dexter R.N., Donohue J.P. Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia: the Kallmann syndrome // *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* — 1971. — V. 7, № 6. — P. 166–171.
- Schiavi E.D., Riano E., Heye B. et al. Olfactorin is an extracellular membrane-bound molecule with a restricted spatial expression in olfactory and vomeronasal neurons // *Eur. J. Neurosci.* — 2005. — V. 21. — P. 3991.
- Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 349. — P. 1614–1627.

33. de Roux N. Isolated gonadotropic deficiency with and without anosmia: a developmental defect or a neuroendocrine regulation abnormality of the gonadotropic axis // *Horm. Res.* — 2005. — V. 64, № 2. — P. 48–55.
34. O'Rahilly S., Gray H., Humphreys P.J. et al. Impaired processing of pro-hormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333. — P. 1386–1390.
35. Moschos S., Chan J.L., Mantzoros C.S. Leptin and reproduction: A review // *Fertil. Steril.* — 2002. — V. 77, № 3. — P. 433–444.
36. Biason-Lauber A., Schoenle E.J. Apparently normal ovarian differentiation in a pubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — V. 67. — P. 1563–1568.
37. Mantovani G., Ozisik G., Achermann J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism as a presenting feature of late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87. — P. 44–48.
38. Weiss J., Axelrod L., Whitcomb R.W. et al. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the β -subunit of luteinizing hormone // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — V. 326. — P. 179–183.
39. Rabinowitz D., Benveniste R., Lindner J. et al. Isolated FSH deficiency revisited: ovulation and conception in presence of circulating antibody to follicle-stimulating hormone // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — V. 300. — P. 126–128.
40. Mirashi M., Meduri G., Pissard S. et al. Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — V. 82. — P. 2159–2165.
41. Beau I., Touraine P., Meduri G. et al. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle-stimulating hormone receptor // *J. Clin. Invest.* — 1999. — V. 102. — P. 1352–1359.
42. Вихляева Е.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Справочник по акушерству и гинекологии / Под ред. Г.М. Савельевой. — М.: Медицина, 1992. — С. 352.
43. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. — СПб.: Фолиант, 2000.

44. Назаренко Т.А. Клинико-гормональные особенности гипогонадотропной аменореи и исходы беременностей, стимулированных гонадотропинами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — С. 23.
45. Зыряева Н.А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 25.
46. Буйнова Г.В. Клинико-иммунологическая характеристика девочек с задержкой полового развития и влияние заместительной гормональной терапии на иммунную систему больных с синдромом Шерешевского-Тернера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2004. — С. 23.
47. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при нейроэндокринных заболеваниях // *Нейроэндокринология* / Под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 423–484.
48. Perkins R.B., Hall J.E., Martin K.A. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuron-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea // *Hum. Reprod.* — 2001. — V. 16, № 10. — P. 2198–2205.
49. Тираспольский И.В. Практические рекомендации по антигомотоксической терапии гинекологических заболеваний // *Биол. мед.* — 2002. — № 1. — С. 58–61.
50. Maruneic M., Casper R.F. The effect of luteal estrogen antagonism on luteinizing hormone pulsatility and luteal function in women // *J. Clin. Endocr.* — 2001. — V. 84, № 1. — P. 148–152.
51. Lee P.A. Disorders of puberty // *Pediatric Endocrinology: A Clinical Guide* / Ed. F. Lifshitz. — N.Y.: Dekker, 1990.
52. Elshekh M., Dunger D.B., Conway G.S., Wass J.A. Turner's syndrome in adulthood // *Endocr. Rev.* — 2002. — V. 23, № 1. — P. 120–140.
53. Суркова Л.В. особенности формирования молочных желез при дисгенезии гонад на фоне гормональной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 26.
54. Дорощенко Е.В. оптимальный выбор тактики лечения больных с нормо- и гипогонадотропной эупролактинемической эутиреоидной вторичной аменореей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 24.

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ



Пиковит®
Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

Russia, 01/2008, 2008-6817

1 год + →



4 года + →



5 лет + →



7 лет + →



Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Рег. уд. МЗ РФ

Пиковит таблетки – 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

Оригинальная статья

В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова, А.Г. Гайворонская, Е.Г. Филянская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность вакцинации против инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b, у детей раннего возраста

ИЗУЧЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИПА b, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВУХ ВАКЦИН — Акт-ХИБ И ХИБЕРИКС. ПОДТВЕРЖДЕНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ — ПРАКТИЧЕСКИ У ВСЕХ ДЕТЕЙ ОТМЕЧЕНО ПОВЫШЕНИЕ ТИТРА АНТИТЕЛ ПРОТИВ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИПА b. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВАКЦИН БЫЛА ХОРОШЕЙ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (КРАТКОВРЕМЕННОЕ ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА, МЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ) ВОЗНИКАЛИ РЕДКО И БЫЛИ СЛАБОВЫРАЖЕННЫМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИПА b, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ.

54

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна,
педиатр-иммунолог отделения
вакцинопрофилактики детей
с отклонениями состояния здоровья детей
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-20-92
Статья поступила 12.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Haemophilus influenzae (гемофильная палочка), относящаяся к семейству *Pasteurellaceae*, — факультативно анаэробные маленькие грамотрицательные неподвижные неспорообразующие палочки (или коккобациллы) [1]. Различают образующие (капсулированные) и не образующие (некапсулированные) капсулу штаммы гемофильной палочки. Капсулированные штаммы *Haemophilus influenzae* в зависимости от антигенных свойств капсулы подразделяют на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f). Наличие капсулы имеет важное клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. Большинство инвазивных инфекций вызывают штаммы *Haemophilus influenzae* типа b (*Hib*). Капсула *Hib* состоит из полирибозил-рибитол-фосфата (PRP), обуславливающего более высокую вирулентность микроорганизма, по сравнению с другими капсульными типами. *Haemophilus influenzae* патогенна только для человека. Передача *Hib* происходит воздушно-капельным путем или при контакте с инфицированным материалом как от бессимптомных носителей, так и от больных. Контагиозность инфекции невелика, поэтому заболеваемость не носит эпидемического характера. Только у небольшого количества лиц, контактировавших с возбудителем, в дальнейшем развиваются клинические проявления болезни [2].

Бактерионосительство *Hib* весьма широко распространено среди детей раннего возраста. Исследования, проведенные в Научном центре здоровья детей РАМН в 1994–1997 гг., показали, что *Hib* можно выделить у 4,3% здоровых детей в возрасте до 5 лет [3].

V.V. Botvinieva, L.S. Namazova, A.G. Gayvoronskaya,
Ye.G. Filianskaya

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

**Efficiency and safety
of vaccination against
infection caused
by *Haemophilus influenzae*
Type b among infants**

THE AUTHORS STUDIED THE RESULTS OF IMMUNIZATION AMONG THE CHILDREN AGAINST THE INFECTION CAUSED BY *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE b BY TWO VACCINES: ACT-HIB AND HIBERIX. THEY CONFIRMED HIGH VACCINATION EFFICIENCY, AS AMONG ALMOST ALL THE CHILDREN THEY IDENTIFIED AN INCREASE OF THE ANTIBODY TITER AGAINST TYPE b *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*. VACCINE TOLERANCE WAS GOOD. SIDE EFFECTS WERE RARE (BRIEF BODY TEMPERATURE INCREASE, FOCAL REACTIONS) AND ILL-DEFINED.

KEY WORDS: *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE b, VACCINATION, CHILDREN.

Hib-инфекция широко распространена в мире, наиболее часто она проявляется менингитом, эпиглоттитом, сепсисом и пневмонией. Реже развиваются целлюлит, эндокардит, фасциит и септический артрит [1]. До введения вакцинации против *Hib*-инфекции частота заболевания у детей до 5 лет достигала в США 60–130 [4], в Австралии — 53 [5], в Шотландии — 25,5 на 100 000 [6]. Заболеваемость *Hib*-менингитами в Москве, рассчитанная на основании этиологической расшифровки всех случаев бактериального менингита и популяционного надзора в течение 2 лет, составила 5,7 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет (данные 1999–2001 гг.) [7]. Чаще всего *Hib*-менингиты развиваются у детей в возрасте 4–18 мес. У детей младше 3 мес и старше 6 лет это заболевание наблюдают редко [8]. *Hib* редко вызывает серьезные заболевания у взрослых. По данным ВОЗ, общая заболеваемость *Hib*-инфекцией в странах, не практикующих массовую вакцинацию, составляет 100–200 на 100 000 [9]. С учетом практической значимости *Hib*-инфекции, высокой частоты бактерионосительства, увеличения резистентности *Hib* к антибиотикам, наличия осложненных форм заболевания и высокой летальности, очевидна медицинская и экономическая целесообразность профилактики этой инфекции. Единственным надежным средством профилактики заболевания является активная иммунизация [10]. По рекомендации ВОЗ, вакцинация против *Hib*-инфекции включена в национальный календарь прививок всех развитых и многих развивающихся стран (более 80). В мире к настоящему времени использовано более 50 млн доз вакцины, привиты более 15 млн детей. Вакцинация в России разрешена информативным письмом МЗ РФ № 2510/10099-97-32 от 30.12.97 г. и методическими рекомендациями по эпидемиологическому надзору за гемофильной инфекцией МЗ РФ от 24.12.98 г. (регистрационное удостоверение МЗ РФ П.-8-007627 от 05.07.96 г.) [11].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и лаборатории клинической иммунологии, иммуногенетики и вирусологии НЦЗД РАМН. На вакцинацию (после получения информированного согласия родителей) были отобраны 40 детей [22 мальчика (55%) и 18 девочек (45%)]. Основную группу составили 33 ребенка (82,5%) 1–5 лет; детей до 1 года было 3 (7,5%), старше 5 лет — 4 (10%). Дети были распределены по группам здоровья. Контрольную группу практически здоровых детей составили 7 человек (17,5%). Детей с различными аллергическими заболеваниями было 26 (65%), часто болеющих — 3 (7,5%), с поражениями почек — 2 (5%), с наследственной патологией — 2. При необходимости (в зависимости от исходного состояния здоровья) перед вакцинацией проводили медикаментозную подготовку. Для иммунизации использовали две вакцины. 25 детям (62,5%) [13 мальчикам (52%) и 12 девочкам (48%)] была введена вакцина Акт-ХИБ (Франция), 15 (37,5%) [9 мальчикам (60%) и 6 девочкам (40%)] — вакцина Хиберикс (Бельгия). Обе вакцины вводили в дозе 0,5 мл внутримышечно в переднелатеральную поверхность верхней трети бедра (у детей до 4 лет) или в дельтовидную мышцу (у детей старше 4 лет). Для изучения иммунного статуса, титра антител к *Hib* забирали образцы крови непосредственно перед вакцинацией и через 4–6 нед после ее проведения. Определяли концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE) цитокинов [фактор некроза опухоли α (ФНО α), γ интерферона (ИФН γ), интерлейкина 5 и 13 (ИЛ 5, ИЛ 13)], а также прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ). Оценивали

изменения титров антител против *Hib* (IgG-PRP). Иммуноглобулины определяли турбидиметрическим методом на приборе «Clima» (Испания). Концентрацию ИЛ определяли иммуноферментным методом на аппарате «Сапфир» (Россия) с использованием зарубежных реактивов. Антитела против *Hib* выявляли с помощью иммуноферментного набора «Immunozyt Hib IgG» (IBL, Hamburg).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При применении вакцины Акт-ХИБ общие реакции в виде повышения температуры тела (не более 38,5°C) и общего недомогания наблюдали у 2 (11,7%) детей из 17; эти побочные эффекты купировались однократным приемом жаропонижающего препарата. Местные реакции при использовании вакцины Акт-ХИБ отмечены у 3 (17,6%) детей (болезненность и покраснение места инъекции), они самопроизвольно разрешились на 2–3-е сутки. Оценить переносимость вакцины Хиберикс было затруднительно, так как ее применяли одновременно с вакциной Инфанрикс; в этой комбинации общую реакцию в виде субфебрильной лихорадки (не более 37,6°C) наблюдали у 2 детей из 14 (14%), местную реакцию (покраснение в месте инъекции, которое исчезло в течение 2 сут) — у 1 (7%).

Иммунный статус оценивали отдельно у мальчиков и девочек, так как при иммунизации возможны половые различия. Как видно из табл. 1, до иммунизации против *Hib*-инфекции у мальчиков концентрация IgG, IgA, IgM не превышала возрастную норму, после вакцинации значимых отклонений со стороны этих классов иммуноглобулинов не выявлено, хотя и прослеживалась тенденция к повышению концентрации IgG и снижению IgA и IgM. Что касается IgE, то у 20 (91%) мальчиков из 22 в динамике значимых изменений не выявлено. У 2 (9%) детей исходный уровень IgE был повышен [у первого ребенка он превышал норму в 2,5 раза, у второго — в 25 раз (1500 МЕ/мл)]. У этих детей после вакцинации произошло увеличение данного показателя на 20–30%. У ребенка с повышением концентрации IgE в 25 раз выше нормы в анамнезе были указания на отек Квинке после введения в рацион творога в возрасте 6 мес. Второй мальчик (с концентрацией IgE, превышающей норму в 2,5 раза) полгода назад перенес серозный менингит. У 18 девочек (табл. 2) на фоне вакцинации значимых изменений в содержании иммуноглобулинов не выявлено, хотя и прослеживалась тенденция к повышению концентрации IgG. Две девочки на повторное исследование не явились. Концентрация ИЛ после введения вакцины значимо не изменилась ни у мальчиков, ни у девочек (табл. 3 и 4), хотя и отмечался достаточно выраженная вариабельность индивидуальных показателей.

Анализ иммуногенности вакцины (табл. 5, 6) выявил, что у всех девочек (16) развился выраженный иммунный ответ (выработка антител в самых высоких титрах — более 6 мкг/мл). У 2 (9%) мальчиков антитела против гемофильной палочки типа В после вакцинации не появились (отрицательные результаты как до, так и после вакцинации).

Таблица 1. Концентрация IgG, IgA, IgM, IgE у мальчиков до и после вакцинации против *Hib*-инфекции ($M \pm m$)

	До вакцинации (n = 22)	После вакцинации (n = 22)
IgG	617 $\pm$ 35,11	644,1 $\pm$ 33,38
IgA	53,59 $\pm$ 5,82	47,86 $\pm$ 4,52
IgM	92,36 $\pm$ 6,9	85,59 $\pm$ 5,7
IgE	9,9* $\pm$ 3,58	15,65* $\pm$ 4,64

Таблица 2. Концентрация IgG, IgA, IgM, IgE у девочек до и после вакцинации против *Hib*-инфекции ($M \pm m$)

	До вакцинации (n = 18)	После вакцинации (n = 16)
IgG	577,5 $\pm$ 41,13	692,86 $\pm$ 55,95
IgA	44,13 $\pm$ 6,09	47,64 $\pm$ 5,88
IgM	74,3 $\pm$ 6,93	82,94 $\pm$ 9,86
IgE	12,5 $\pm$ 4,7	17,75 $\pm$ 4,82

Таблица 3. Концентрация цитокинов у мальчиков до и после вакцинации против *Hib*-инфекции ($M \pm m$)

	До вакцинации (n = 22)	После вакцинации (n = 22)
ФНО α	7,84 $\pm$ 0,86	6,77 $\pm$ 0,59
ИФН γ	1,05 $\pm$ 0,19	0,96 $\pm$ 0,15

Таблица 4. Концентрация цитокинов у девочек до и после вакцинации против *Hib*-инфекции ($M \pm m$)

	До вакцинации (n = 18)	После вакцинации (n = 16)
ФНО α	8,34 $\pm$ 0,8	8,66 $\pm$ 1,47
ИФН γ	0,97 $\pm$ 0,12	1,15 $\pm$ 0,24

Таблица 5. Титр антител против *Hib* у мальчиков до и после вакцинации

	Отрицательные показатели (< 1 мкг/мл)	Сомнительные показатели (1 мкг/мл)	Положительные показатели (> 1 мкг/мл)
До вакцинации (n = 22)	5 (22,7%)	11 (50%)	6 (27,3%)
После вакцинации (n = 22)	0 (0%)	2 (9%)	20 (91%)

Таблица 6. Титр антител против *Hib* у девочек до и после вакцинации

	Отрицательные показатели (< 1 мкг/мл)	Сомнительные показатели (1 мкг/мл)	Положительные показатели (> 1 мкг/мл)
До вакцинации (n = 18)	4 (25%)	8 (50%)	4 (25%)
После вакцинации (n = 16)	0 (0%)	0 (0%)	16 (100%)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Данные о роли гемофильной палочки b в патологии детского возраста (аналитический обзор). — М., 2003. — С. 2–12.
2. Devarajan V. *Haemophilus Influenzae* Infections. // *Pediatr. Res.* — 1994. — № 36. — P. 129–136.
3. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Зейгарник М.В. и др. К вопросу о частоте инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b // Сб. трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызванной *H. influenzae* тип b». — М., 1998. — С. 45–49.
4. Clements D.A., Gilbert G.L. Immunization for the prevention of *Haemophilus influenzae* type b infections: a review // *Aust. N. Z. J. Med.* — 1990. — № 20. — P. 828–834.
5. Harris A., Hendrie D., Bower C. et al. The burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia and economic appraisal of the vaccine PRP-OMP // *Med. J. Austr.* — 1994. — V. 160, № 8. — P. 483–488.
6. Brewster D. The epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease in Scotland prior to immunisation // *Health Bull.* — 1993. — V. 51, № 6. — P. 385–393.
7. Спирихина Л.В., Королева И.С. Состояние эпидемиологического надзора, диагностики и профилактики *Hib*-инфекции в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2006. — № 1. — С. 28–30.
8. Mulholland K.H.S., Adegbola R., Usen S. et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants // *The Lancet.* — 1997. — V. 349. — P. 1191–1197.
9. Wenger J. *H. influenzae* b (*HIB*) assessment of the disease burden — studies in progress // WHO/EURO document CMDS 01 01 02/9 28 October 1998.
10. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. — М., 2002. — С. 5–8, 117–123.
11. «О профилактике гемофильной инфекции». Письмо Минздрава Российской Федерации № 2510/10099-97-352 от 30.12.97.

В анамнезе у матери одного из мальчиков отмечен рак щитовидной железы. Мать перенесла операцию за 2 года до беременности и получала заместительную гормональную терапию, в том числе во время беременности. У матери второго мальчика в анамнезе отмечено первичное невынашивание беременности. Данная беременность у нее наступила после двух выкидышей на ранних сроках; во время беременности женщина получала гормональную терапию. У обоих мальчиков выявлено значимое (по сравнению с нормой) снижение концентрации IgA. Концентрации прокальцитонина и СРБ на фоне вакцинации не повысились ни у одного ребенка (результаты анализов оказались отрицательными во всех случаях).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцины против *Hib*-инфекции переносятся хорошо. Выраженных отклонений в показателях иммунного статуса на фоне вакцинации не выявлено, даже у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья. У детей с тяжелыми заболеваниями в анамнезе (в основном аллергического характера) иммунизацию следует проводить после предварительного определения концентрации IgE. Практически у всех детей после вакцинации происходит повышение титра антител против *Hib* (IgG-PRP). Всем детям, рожденным с использованием вспомогательных репродуктивных технологий целесообразно исследование иммунологического статуса до начала вакцинации, которое следует проводить под строгим контролем иммунологической эффективности.

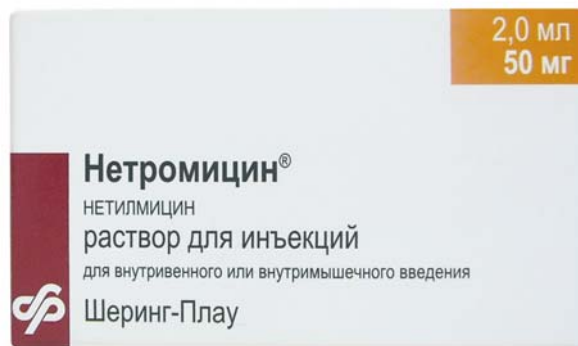
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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; инфекция 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 потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, Парестезии, болезненность в месте инъекции, редко – рвота, диарея, повышение активности ШФ, 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. Стрелюхиной, 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

Оригинальная статья

А.С. Колбин¹, А.Б. Иванюк², В.А. Любименко³, Н.П. Шабалов²¹ Санкт-Петербургский государственный университет² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия³ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

Фармакоэпидемиология применения карбапенемов у недоношенных новорожденных в Санкт-Петербурге. Мировой опыт в неонатологии

НЕДОНОШЕННЫЕ НОВОРОЖДЕННЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ ГРУППОЙ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ПОЭТОМУ КРАЙНЕ АКТУАЛЕН ВЫБОР ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ. АВТОРЫ ПРОВЕЛИ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ У 353 НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ, А ТАКЖЕ АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЭТОЙ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. В РЕЗУЛЬТАТЕ БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 8 ЛЕТ УВЕЛИЧИЛАСЬ — С 10 ДО 52%. СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНО ЧАЩЕ ПРИМЕНЯЛИ ИМИПЕНЕМ/ЦИЛАСТАТИН В ДОЗЕ 25 МГ/КГ 2 РАЗА В СУТКИ. В 71% СЛУЧАЕВ КАРБАПЕНЕМЫ ПРИМЕНЯЛИ В ВИДЕ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В КОМБИНАЦИИ С ВАНКОМИЦИНОМ И/ИЛИ МЕТРОНИДАЗОЛОМ. АНТИБИОТИКИ БЫЛИ БЕЗОПАСНЫ. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ ПОКАЗАЛ, ЧТО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДАННЫХ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ СРАВНИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРБАПЕНЕМОВ С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ОСНОВАННЫХ НА РЕЗУЛЬТАТАХ МЕТААНАЛИЗОВ И РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НЕТ. В ТО ЖЕ ВРЕМЯ В НЕБОЛЬШИХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯХ КАРБАПЕНЕМЫ ПОКАЗАЛИ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КАРБАПЕНЕМЫ, ИМИПЕНЕМ, МЕРОПЕНЕМ, НОВОРОЖДЕННЫЕ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ.

Контактная информация:

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
Статья поступила 08.04.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Одной из групп высокого риска развития бактериальных инфекций являются новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (НОНМТ, масса тела при рождении менее 1500 г). К основным причинам этого относят незрелость у НОНМТ механизмов противоинфекционной защиты и высокую частоту проведения инвазивных процедур в отделениях реанимации и интенсивной терапии [1]. Распространенность бактериемии, генерализованной бактериальной инфекции и сепсиса у НОНМТ в разных медицинских центрах находится в диапазоне от 10 до 50% [2]. При этом этиологические агенты различаются в зависимости от времени развития инфекции. Так, при сепсисе с ранним началом (развивается в первые 4 дня жизни) ведущими возбудителями являются стрептококки группы В, коагулазонегативные стафилококки и кишечная палочка, при сепсисе с поздним началом

A.S. Kolbin¹, A.B. Ivaniuk², V.A. Liubimenko³, N.P. Shabalov²¹ Saint Petersburg State University² Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy³ First Children's City Hospital, Saint Petersburg

Pharmacoepidemiology of carbapenems application among the premature newborns in Saint Petersburg. World experience in neonatology

PREMATURE NEWBORNS ARE A HIGH RISK GROUP IN TERMS OF THE INFECTION COMPLICATIONS GROWTH. THEREFORE, IT IS HIGHLY URGENT TO CHOOSE THE EFFICIENT AND SAFE ANTIBACTERIAL MEDICATIONS FOR THE GIVEN CATEGORY OF PATIENTS. THE AUTHORS CARRIED OUT A PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE CARBAPENEMS APPLICATION AMONG 353 NEWBORNS WITH VERY LOW BODY WEIGHT AT BIRTH, AS WELL AS THE LITERATURE ANALYSIS ON THE USE OF THIS MEDICATIONS GROUP IN COMPLIANCE WITH THE EVIDENCE-BASED MEDICINE. AS A RESULT, THEY SHOWED THAT FOR THE LAST 8 YEARS THE FREQUENCY OF THE CARBAPENEMS APPLICATION IN SAINT PETERSBURG AMONG THE NEWBORNS HAS GROWN FROM 10 TO 52%. IT IS STATISTICALLY ACCURATE THAT IMIPENEM/CILASTATIN WAS MORE OFTEN USED TO THE AMOUNT OF 25 MG/KG TWICE A DAY. IN 71% OF CASES, CARBAPENEMS WERE APPLIED IN THE FORM OF THE EMPIRIC THERAPY AGAINST THE GENERAL BACTERIAL INFECTION IN COMBINATION WITH VANCOMYCIN AND/OR METRONIDAZOLE. ANTIBIOTICS PROVED TO BE SAFE. THE LITERATURE ANALYSIS SHOWED THAT THERE IS NO DATA, WHICH WOULD ALLOW ONE TO COMPARE THE EFFICIENCY OF CARBAPENEMS WITH OTHER ANTIBIOTICS AMONG THE NEWBORNS BASED ON THE RESULTS OF THE META-ANALYSES AND RANDOMIZED CLINICAL STUDIES. NOWADAYS, CARBAPENEMS DEMONSTRATED HIGH EFFICIENCY AND SAFETY IN THE SMALL CLINICAL OBSERVATIONS.

KEY WORDS: CARBAPENEMS, IMIPENEM, MEROPENEM, NEWBORNS WITH VERY LOW BODY WEIGHT AT BIRTH.

(5-й день и позднее) — коагулазонегативные стафилококки, при нозокомиальных инфекционных процессах («приобретенный» сепсис) — грамотрицательные бактерии [3, 4]. Такая высокая частота бактериальной инфекции приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре, а следовательно — к увеличению койко-дней и финансовых расходов, прежде всего на лекарственные средства. При этом по-прежнему остается высокой летальность от генерализованных форм бактериальных инфекций — от 9 до 41% [3, 4]. Таким образом, крайне актуальным является выбор у НОМТ эффективных и безопасных (данный аспект особенно важен в неонатологии) антибактериальных средств. В настоящее время существует целый ряд отечественных и зарубежных рекомендаций по применению противомикробных средств у новорожденных, в том числе и у НОМТ [1, 5–8]. К препаратам выбора, в том числе и в качестве монотерапии, относят карбапенемы. В России к использованию в педиатрии разрешены два представителя карбапенемов — имипенем/циластатин (Тиенам, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) и меропенем (Меронем, Астра Зенека, Великобритания). Следует отметить, что как в Food and Drug Administration (FDA), так и в ряде российских руководств имипенем одобрен к использованию у новорожденных (в том числе у недоношенных) и у детей до 3-х месяцев, в то время как меропенем — только у детей после 3-месячного возраста [5–7].

Целью настоящего исследования был фармакоэпидемиологический анализ реальной клинической практики применения карбапенемов в неонатологии, а также литературных данных по использованию этой группы лекарственных средств на основе принципов доказательной медицины.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Фармакоэпидемиологическое исследование было проведено в отделении реанимации новорожденных детской городской больницы № 1 (ДГБ) Санкт-Петербурга. По дизайну исследование было неэкспериментальным; по характеру получаемой информации — аналитическим контролируемым, по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития — ретроспективным [9]. Для оценки динамики применения противомикробных средств в неонатологии были выделены две группы: исследования (А) — 104 НОМТ, получивших лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с апреля 2005 по апрель 2007 г.; контроля (К) — 249 НОМТ, которым проводилось лечение в отделении реанимации новорожденных ДГБ № 1 в период с 1999 по 2002 г. Критерии включения в исследование: новорожденные с массой тела менее 1500 граммов при рождении вне зависимости от пола; новорожденные со сроком гестации менее 32 недель. При изучении клинко-микробиологической эффективности применения карбапенемов выявляли:

- улучшение состояния (купирование гипертермии, клинических и лабораторных признаков воспалительной реакции, отсутствие необходимости проводить смену антибактериальной терапии, санацию крови или другого стерильного в норме биосубстрата);
- стабилизацию состояния (купирование гипертермии, санацию крови или другого стерильного в норме биосубстрата);
- ухудшение состояния (гипертермия не была купирована, нарастали клинические и лабораторные признаки воспалительной реакции, необходимость смены антибактериальной терапии, не достигнута санация крови или другого стерильного в норме биосубстрата, новые очаги инфекции).

Анализа бактериологической эффективности и чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам не проводили, так как исследование было ретроспективным.

Анализируя применение карбапенемов у детей, использовали базы данных Medline (с 1980 по май 2008 г.), Cochrane Review (опубликованных на май 2008 г.), Food and Drug Administration (www.fda.gov), Федерального государственного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора (www.regmed.ru); данные Red Book (2006), Neofax (2006), Nelsons Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy (2006–2007); Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (2008) [6, 8, 10, 11].

При поиске информации использовались следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical-trial; placebo; carbapenems; imipenem; meropenem; pediatric; children; infant; very-low-birth-weight infants. Критериями включения были только сообщения и клинические исследования по применению карбапенемов у новорожденных и НОМТ.

Для оценки надежности доказательств полученной информации использовались категории, предложенные М. Eccles и соавт. (1998): Ia — результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib — результаты одного рандомизированного контролируемого исследования; II — результаты одного нерандомизированного контролируемого исследования; III — результаты описательного исследования типа сравнительного и описание отдельных клинических случаев; IV — результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [12].

Для оценки полученных результатов применяли следующие вычислительные методы и критерии значимости различий: отношение шансов (OR) к отношению шансов событий в одной группе к таковым в другой; 95% доверительный интервал (ДИ); значение полученной величины лежало в пределах 95% вероятности; величина *p* свидетельствовала о статистической значимости различий; непараметрический критерий — угловое преобразование Фишера (метод ϕ) — определение p_f для одностороннего и двустороннего критериев; медиана (*Me*) — центральное значение признака в выборке; атрибутивная летальность: отношение числа умерших от исходного количества к количеству больных в группе [9, 13, 14]. Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакоэпидемиологическое исследование. Характеристика обследованных пациентов. Демографические параметры, постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений и данные по основным нозологическим формам в исследованных группах представлены в табл. 1 и 2. Не было выявлено статистически значимой разницы в демографических параметрах и основных нозологических формах между группами А и К. НОМТ обычно поступали в отделение реанимации новорожденных в первые сутки жизни. Медиана гестационного возраста составила от 28 до 29 нед, а массы тела — от 1200 до 1330 г. Соотношение мальчиков и девочек достоверно не различалось. По большинству постнатальных факторов риска не было статистически значимого различия между группами А и К. Все НОМТ имели центральный венозный катетер, получали парентеральное питание с одинаковой длительностью. Не было статистически значимых различий в длительности эндотрахеальной интубации.

Основными клиническими диагнозами у обследованных НОМТ были: тяжелое постгипоксическое поражение центральной нервной системы (диапазон — от 34 до 35%) и синдром дыхательных расстройств I типа (30–38%). Во всех группах обследованных НОМТ основным сопутствующим диагнозом была глубокая незрелость (от 48 до 55%).

Таким образом, в целом в группах сравнения (А и К) не было существенных различий в демографических показателях, факторах риска и клинической характеристике больных.

Таблица 1. Демографические параметры и постнатальные факторы риска развития инфекционных осложнений у НОНМТ

Параметры / факторы	Группа К (n = 249)	Группа А (n = 104)	p
Демографические параметры			
Вес при рождении — граммы (Ме)	600–1500 (1330)	740–1500 (1250)	0,80
Гестационный возраст — недели (Ме)	24–32 (29)	26–32 (29)	0,99
Шкала Апгар 1-я минута	4 ± 3	5 ± 2	0,69
5-я минута	6 ± 2	6 ± 1	0,99
Возраст при поступлении в отделение — сутки (Ме)	1–2 (1)	1–2 (1)	0,99
Пол — мальчики, n (%)	136 (54)	22 (44)	0,11
Паритет (Ме)	1–10 (2)	1–7 (2)	0,99
Роды — по счету (Ме)	1–4 (1)	1–6 (1)	0,99
Угроза прерывания беременности — да (%)	32	27	0,36
Кесарево сечение и наркоз — да (%)	29	29	0,86
Факторы риска			
Длительность пребывания в отделении (Ме), дни	10–99 (45)	13–18 (53)	0,087
Длительность катетеризации ЦВК* (Ме), дни	14–146 (42)	18–76 (34)	0,081
Длительность парентерального питания (Ме), дни	7–41 (22)	6–52 (18)	0,40
Длительность эндотрахеальной интубации (Ме), дни	1–70 (8)	1–30 (5)	0,29
Использование глюкокортикоидов, %	55%	54%	0,87

Примечание:

* — Центральный венозный катетер.

Таблица 2. Сводные данные по основным нозологическим формам у обследованных пациентов

Нозологические формы	Основной клинический диагноз			Сопутствующий клинический диагноз		
	группы		p	группы		p
	К	А		К	А	
Тяжелое постгипоксическое поражение ЦНС*	84 (34)	36 (35)	0,85	29 (11)	9 (9)	0,51
Синдром дыхательных расстройств I типа	77 (30)	38 (36)	0,28	62 (25)	25 (24)	0,86
Глубокая незрелость	49 (20)	27 (26)	0,23	120 (48)	56 (54)	0,33
Тяжелая сочетанная гипоксия	20 (8)	0	–	0	0	–
Внутрижелудочковое кровоизлияние II–IV степени	12 (5)	3 (3)	0,34	37 (15)	13 (12)	0,54
Внутриутробная инфекция	7 (3)	0	–	0	1 (1)	–
Всего, n (%)	249 (100)	104 (100)		249 (100)	104 (100)	

Примечание:

* — Центральная нервная система.

Это позволило нам в некоторых фрагментах исследования использовать общие результаты либо проводить их сопоставление.

Частота применения противоинфекционных средств.

Частота применения противоинфекционных средств представлена в табл. 3. Все НОНМТ получали антибактериальные препараты. Не было статистически значимых различий между группами К и А в частоте назначения аминогликозидных и цефалоспориновых антибиотиков, а также нитроимидазолов (метронидазол). В группе К чаще, чем в группе А, назначали аминопенициллины ($p < 0,05$), но реже — гликопептиды (ванкомицин, $p < 0,05$) и карбапенемы ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание возросшая в последние годы частота применения фторхинолонов (ципрофлоксацин,

$p < 0,05$). Статистически достоверно чаще в период 1999–2002 гг. НОНМТ получали противовирусные лекарственные средства (ацикловир и ганцикловир, $p < 0,05$). В группе А увеличилась частота применения противогрибковых средств (амфотерицин В и флуконазол, $p < 0,05$). Таким образом, частота применения карбапенемов в неонатологии за 8 лет увеличилась. В то же время, если ранее применяли только имипенем, то в последние 2 года появилась тенденция к применению меропенема.

Клинико-фармакологические показатели. Основные клинико-фармакологические показатели применяемых карбапенемов представлены в табл. 4.

Показания. Как видно из представленных в табл. 4 данных, основным показанием к назначению карбапенемов

Таблица 3. Противомикробные средства у обследованных НОНМТ

Средства	Группа К (n = 249)	Группа А (n = 104)	p	OR (95% ДИ)
Антибактериальные средства, %	100	100	–	–
Аминогликозидные антибиотики, %	93	96	0,71	0,55 (0,16–1,95)
Длительность, дни (Ме)	2–42 (10)	3–30 (7)	–	–
Цефалоспориновые антибиотики, %	88	92	0,27	0,64 (0,25–1,63)
Длительность, дни (Ме)	3–34 (10)	4–25 (8)	–	–
Аминопенициллины, %	85	75	0,015* 0,031**	1,89 (0,92–3,85)
Длительность, дни (Ме)	2–15 (9)	3–14 (5)	–	–
Нитроимидазолы, %	31	36	0,63	0,79 (0,44–1,44)
Длительность, дни (Ме)	3–29 (10)	3–32 (8)	–	–
Гликопептиды, %	25	55	< 0,001	0,27 (0,15–0,49)
Длительность, дни (Ме)	4–21 (14)	10–23 (12)	–	–
Карбапенемы, n (%)	25 (10)	54 (52)	< 0,001	0,10 (0,06–0,18)
Имипенем, n (%)	25 (100)	36 (67)	< 0,001	
Меропенем, n (%)	0	18 (13)	< 0,001	
Длительность, дни (Ме)	5–34 (11)	6–23 (11)	–	–
Фторхинолоны, %	8	26	< 0,001	0,24 (0,11–0,58)
Длительность, дни (Ме)	4–32 (11)	7–15 (10)	–	–
Противовирусные средства, %	25	5	< 0,001	6,33 (2,31 – 17,33)
Длительность, дни (Ме)	15	18	–	–
Противогрибковые средства, %	25	100	< 0,001	–
Длительность, дни (Ме)	16	30	–	–

Примечание:

* — рф для одностороннего критерия; ** — рф для двустороннего критерия.

Таблица 4. Клинико-фармакологические показатели применяемых карбапенемов у обследованных НОНМТ

Карбапенем	Группа К (n = 25)		Группа А (n = 54)	
Показание*	ГНЭ	Направл.	ГНЭ	Направл.
Имипенем, n = 61	18	7	31	5
Меропенем, n = 18	0	0	7	11
Вид терапии**	Моно	Комб.	Моно	Комб.
Имипенем, n = 61	3	22	6	30
Меропенем, n = 18	0	0	3	15
Дозы и кратность***	В первую неделю		Со второй недели	
Имипенем, n = 61	25 мг/кг каждые 12 часов		25 мг/кг каждые 8 часов	
Меропенем, n = 18	20 мг/кг каждые 12 часов		20 мг/кг каждые 8 часов	

Примечание:

* ГНЭ — гипертермии неуточненной этиологии; направл. — направленная терапия инфекции;

** Моно — монотерапия; комб. — комбинированная терапия;

*** — Дозы имипенема/циластатина указаны в рекомендациях Комиссии по антибиотикополитике МЗ РФ и РАМН и рекомендованы Американской академией педиатрии [5, 6], дозы меропенема официально не одобрены на территории РФ, данные из различных публикаций [7–10].

(в 71% случаев) была гипертермия неуточненной этиологии — повышение температуры тела более 38°C на фоне клинико-лабораторных признаков генерализованной инфекции без выделения этиологического агента из стерильного в норме биосубстрата (кровь, ликвор). Статистиче-

ски достоверно чаще применяли имипенем, чем меропенем ($p < 0,05$; OR — 0,15 с 95% ДИ 0,05–0,49).

Статистически достоверно реже (29%, $p < 0,05$) карбапенемы применяли при направленной терапии. При генерализованной инфекции и сепсисе 8 НОНМТ получили имипенем и

3 — меропенем; при менингите все 7 НОНМТ получили меропенем; при пневмонии 2 НОНМТ получили имипенем и 1 — меропенем; при перитоните оба НОНМТ получили имипенем. Основными возбудителями инфекций были *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Serratia sp.* Статистически достоверных различий не было. Однако при менингите применяли только меропенем, а при сепсисе, пневмонии и перитоните — чаще имипенем.

Вид терапии. Как видно из представленных в табл. 4 данных, статистически достоверно чаще карбапенемы применяли в виде комбинированной терапии (в 85% случаев, $p < 0,05$). Средствами выбора в качестве комбинации к имипенему или меропенему были ванкомицин и метронидазол, реже — цiproфлоксацин.

Только в 15% случаев карбапенемы применяли в виде монотерапии.

Дозы и кратность. Как видно из представленных в табл. 4 данных, имипенем применяли в дозе 25 мг/кг 2 или 3 раза в сутки, согласно отечественным и международным рекомендациям. Доза меропенема была 20 мг/кг, с той же частотой применения.

Клиническая и микробиологическая эффективность. Основные показатели клинической эффективности применяемых карбапенемов по принятым ранее критериям представлены в табл. 5. При лечении гипертермии неуточненной этиологии улучшение и стабилизация клинического состояния (эффективная терапия) были достигнуты у 90% НОНМТ из группы получивших имипенем и у 86% — меропенем. Различия были статистически недостоверными. При направленном лечении сепсиса, пневмонии и перитонита терапия была эффективной у 88% НОНМТ из группы имипенема и у 82% — меропенема.

Безопасность. Не было отмечено значимого увеличения содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови: показатели АЛТ не превышали уровень 60 ЕД/л, показатели АСТ — 110 ЕД/л (возрастные нормы у новорожденных до 6 мес жизни). Статистически значимых различий между группами А и К по данным показателям выявлено не было. Отмены карбапенемов в связи с развитием нежелательных явлений, в том числе судорог или судорожной готовности, не было. На фоне приема карбапенемов достоверно чаще развивается инвазивный кандидоз [14].

Таким образом, карбапенемы чаще применяли в виде эмпирической терапии в комбинации с гликопептидами и/или метронидазолом. Эффективность лечения была высокой (от 80 до 90%) и не различалась между группами пациентов, получивших имипенем и меропенем.

Данные анализа литературы. При поиске информации путем введения ключевого слова carbapenems была обна-

ружена 5371 публикация, при включении таких критериев, как infants и very-low-birth-weight infants, — 192 публикации. Карбапенемы с момента своего появления считались антибиотиками глубокого резерва, и активных исследований у новорожденных не проводилось. Но в последнее время их роль меняется в связи с ростом нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра и класса AmpC, в том числе у данной группы пациентов [16]. К сожалению, большинство опубликованных в области применения карбапенемов у новорожденных статей описывают не столько клинические исследования, сколько накопленный в соответствующих клиниках опыт.

Самый большой опыт накоплен по применению у новорожденных имипенема. Действительно, исследования имипенема у новорожденных обладают более чем 20-летней историей. Так, еще в апреле 1985 г. были опубликованы результаты двух первых исследований фармакокинетики имипенема/циластатина у новорожденных в США. Одно из них включало 10 детей, которым был однократно введен препарат в дозе 15 мг/кг с последующим измерением его концентрации в крови, моче и спинномозговой жидкости [17]. Во втором участвовали 30 новорожденных, из которых 15 получили одну дозу (от 10 до 20 мг/кг) препарата и еще 15 — от 5 до 8 инъекций с частотой 2 раза в день по 20 мг/кг [18]. Фармакокинетика препарата была весьма вариабельна и характеризовалась более длительным периодом полувыведения имипенема и в большей степени циластатина (по сравнению со взрослыми), однако кумуляции препарата не наблюдалось. Побочных эффектов отмечено не было [17, 18].

В 1987 г. были опубликованы результаты первого открытого многоцентрового несравнительного клинического исследования эффективности и безопасности имипенема/циластатина у недоношенных детей от 1 дня до 6 мес с тяжелыми инфекциями, проведенного в США исследовательской лабораторией Merck Sharp & Dohme. Проводился отдельный анализ детей с массой менее 1500 г (НОНМТ, 14 детей) и более 1500 г (47 детей). Суточная доза в первой группе варьировала от 50 до 101,4 мг/кг, длительность лечения — от 2-х до 35 сут (в среднем — 10,8 сут); во второй группе суточная доза варьировала от 39,7 до 103 мг/кг, а длительность лечения — от 1 до 41 сут (в среднем — 11,2); суточная доза вводилась в 2 (у 27 детей) или в 3 приема (у 34 детей). В первой группе все дети страдали инфекциями нижних дыхательных путей (пневмонией), во второй — инфекциями кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, сепсисом, менингитом, инфекциями дыхательных путей. На фоне лечения у 3-х детей развились следующие побоч-

Таблица 5. Клиническая эффективность лечения инфекций карбапенемами у НОНМТ

Показание к назначению*	Клиническая эффективность, n (%)					
	Имипенем (n = 61)			Меропенем (n = 18)		
	улучшение	стабилизация	ухудшение	улучшение	стабилизация	ухудшение
ГНЭ (n = 56)	20 (41)	24 (49)	5 (10)	3 (43)	3 (43)	1 (14)
Направ. (n = 23)	5 (42)	5 (42)	2 (16)	5 (45)	4 (37)	2 (18)
Перитонит (n = 2)	1	1	—	—	—	—
Пневмония (n = 3)	1	1	—	—	1	—
Менингит (n = 7)	—	—	—	4	2	1
Сепсис (n = 11)	3	3	2	1	1	1

Примечание:

* ГНЭ — гипертермия неуточненной этиологии; направ. — направленная терапия инфекции.

ные эффекты: сыпь, олигурия, местная реакция. Переносимость лечения была признана удовлетворительной, а эффективность — сравнимой с таковой других методов антибактериальной монотерапии и комбинированной терапии [19].

В 1990 г. были опубликованы результаты проведенного в США исследования, призванного оценить фармакокинетику имипенема/циластатина у недоношенных детей на первой неделе жизни. По результатам исследования был сделан вывод о высокой вариабельности фармакокинетики имипенема у новорожденных и целесообразности дозирования препарата по массе тела в дозе 20 мг/кг 2 раза в день у детей со сроком после зачатия не более 36 нед [29].

С этого времени имипенем начинает входить в повседневную клиническую практику. Так, в 1990 г. имипенем/циластатин был предложен как один из вариантов лечения у новорожденных анаэробных инфекций, вызванных продуцирующими бета-лактамазу бактериями рода *Bacteroides* [30]. Исследование в Китае эпидемиологии нозокомиальной пневмонии у новорожденных, перенесших операцию на сердце, показало, что основные продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (в основном *K. pneumoniae* и *E. coli*, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра в 42,9 и 33,3% случаев соответственно) в 100% случаев сохраняли чувствительность к имипенему [31].

В 1999 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования фармакокинетики и эффективности имипенема/циластатина у 104 недоношенных и новорожденных высокого риска: с глубокой степенью недоношенности, перинатальной асфиксией, инфицированием амниона, различными пороками развития. Имипенем вводился 2 раза в сутки в суточной дозе 50 мг/кг. Лечение показало высокую эффективность. Судороги были отмечены у 8,9% детей, получавших имипенем, тогда как частота возникновения судорог в целом по отделению реанимации новорожденных составила 5,8% [32].

Израильские врачи в 1993 г. сообщили об успешном применении имипенема/циластатина у новорожденных при менингите, вызванном *Citrobacter diversus*, который характеризуется высоким риском развития абсцессов мозга [33]. В 1997 г. вышло сообщение о случае сальмонеллезного менингита у новорожденного, не реагировавшего на цефотаксим в течение 4-х недель и полностью излеченного после перехода на имипенем [34].

Эффективность имипенема при сепсисе новорожденных, вызванном *K. pneumoniae*, была исследована турецкими врачами у 45 НОНМТ; группа контроля составила 39 детей, получавших обычное лечение. В первой группе лечение оказалось неэффективным у 11%, тогда как в контрольной — у 69%, различие было статистически значимым. Количество выздоровевших составило в группе, получавшей имипенем, 73%, а в группе контроля — 28% со статистически значимым различием; количество выздоровевших без рецидива также было статистически значимо выше в группе имипенема. Имипенем был признан обоснованной альтернативой при лечении сепсиса новорожденных, вызванного *K. pneumoniae*, хотя авторы исследования указали на необходимость помнить о повышении риска наложения инвазивного кандидоза [35].

В результате были сформированы общепринятые показания для применения имипенема/циластатина у новорожденных: эмпирическая терапия нозокомиальных пневмоний и сепсиса; инфекции брюшной полости, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей [6–8].

Меропенем начал использоваться в клинической практике через десять лет после имипенема — в 1994 г. Обзор меропенема, сделанный в 1995 г., подчеркивал его высокую эффективность, низкую частоту побочных эффектов, отсутствие повышения риска судорог при менингите [36].

Опыт, которому нет равных

31 год исследований¹

22 года клинического опыта²

31 миллион пациентов
в более чем
100 странах
мира²



Назначайте с уверенностью

(имипенем/циластатин натрия, MSD)

ТИЕНАМ®

антибиотик группы карбапенемов

1. New HC. Clinical perspectives on imipenem. J Antimicrob Chemother 1983;12(Suppl D): 149-153
2. Данные компании MSD

Перед назначением препарата, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению для врачей



† Де-Эскалационная Терапия и символ ветряного колеса являются торговой маркой Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

† ТИЕНАМ® (имипенем/циластатин) зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

121059, Москва, пл. Европы, 2, гостиница "Славянская-Радиссон"
Тел.: (495) 941-82-75, Факс: (495) 941-82-76.

Авторские права принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены. 12-08-TEN-2006-RUCB-060-J(reval 0)



В 1995 г. в многоцентровом рандомизированном исследовании у 170 детей с тяжелыми бактериальными инфекциями меропенем показал такую же эффективность и переносимость, как цефотаксим в монотерапии либо в комбинации с амикацином или метронидазолом [37, 38].

В 1997 г. сравнение меропенема с другими применяющимися в детской практике антибиотиками в контролируемых и рандомизированных исследованиях показало, где в педиатрической практике возможно его применение: инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, брюшной полости, кожи, сепсис, фебрильная нейтропения и муковисцидоз [39]. Меропенем продолжает оставаться лекарственным средством, не разрешенным FDA для применения у детей до 3-х месяцев, что ограничивает возможности проведения его клинических исследований у новорожденных. При этом фармакокинетика препарата подробно изучена у новорожденных и недоношенных и, как в случае с имипенемом, характеризуется более длительным периодом полувыведения [40]. В странах, где это ограничение отсутствует, к настоящему времени накоплен немалый опыт применения меропенема у недоношенных и новорожденных.

Меропенем используется в качестве эмпирической терапии при широком круге тяжелых инфекционных заболеваний. В США он одобрен FDA в возрасте от 3-х месяцев для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, гнойного менингита; в большинстве других стран — для лечения нозокомиальной пневмонии, осложненных интраабдоминальных инфекций, сепсиса, фебрильной нейтропии, осложненных инфекций кожи и мягких тканей, гнойного менингита, осложненных инфекций мочевыводящих путей, инфекций в акушерстве и гинекологии, легочных гнойных осложнений муковисцидоза, а также тяжелой внебольничной пневмонии [40].

В 2001 г. было опубликовано проведенное в Нидерландах небольшое исследование фармакокинетики меропенема у 7 НОНМТ (средняя масса тела — 925 г, возраст — 21 день), которым препарат вводился дважды в день по 15 мг/кг, причем доза вводилась внутривенно в течение одной минуты. Фармакокинетика меропенема среди новорожденных отличалась мало. Кумуляции препарата и побочных эффектов не наблюдалось [41].

Имеется сообщение об опыте применения меропенема в ОРИТ новорожденных одной из больниц Турции, где он вводился 35 новорожденным (в том числе 29 недоношенным) с тяжелыми инфекциями, вызванными мультирезистентными штаммами *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, на фоне неэффективности стартовой терапии. У детей с сепсисом эффективность составила 100%, у детей с нозокомиальной пневмонией — 85%. Переносимость лечения была хорошей, побочные эффекты в большинстве случаев представляли собой небольшое повышение уровня аминотрансфераз [42].

В том же 2007 г. в Италии был проведен обзор литературы о применении меропенема у недоношенных новорожденных с целью оценить его эффективность и безопасность при тяжелых инфекциях в ОРИТ [16]. Авторы обзора применяли меропенем с 2001 по 2004 г. у 26 новорожденных со средним гестационным возрастом 27 нед и средней массой тела 940 г (НОНМТ) как препарат второй линии при тяжелых инфекциях, вызванных грамотрицательными или грамположительными микроорганизмами. Лечение ни в одном случае не вызвало побочных эффектов, а клиническая и бактериологическая эффективность была достигнута у всех, кроме одного из детей. Вывод обзора гласил, что меропенем может считаться эффективным и безопасным антибиотиком для лечения неонатальных инфекций, вызванных устойчи-

вой флорой, и менингита, однако по-прежнему необходимы дальнейшие исследования [16].

В 2000 г. было опубликовано проведенное в Москве исследование по применению имипенема/циластатина в лечении новорожденных с гнойной хирургической патологией. В 1997 г. в связи с резким ростом резистентности нозокомиальной флоры к цефалоспорином и аминогликозидам в ОРИТ ДКБ им. Св. Владимира произошла смена тактики антибактериальной терапии новорожденных: в качестве стартовой терапии начали использоваться имипенем/циластатин и цiproфлоксацин. После этого было проведено исследование клинико-экономической эффективности имипенема/циластатина у новорожденных, проходивших коррекцию гастрошизиса, по сравнению с другими схемами. Количество детей было небольшим, но в результате сделан вывод, что средняя стоимость антибактериальной терапии у новорожденных, получавших имипенем, ниже стоимости антибактериальной терапии, не включавшей его. Кроме того, использование имипенема в качестве препарата первой линии уменьшало длительность искусственной вентилизации легких, противогрибковой терапии, пребывания в ОРИТ и больнице [44].

С другой стороны, в ДГКБ № 13 накоплен немалый опыт применения меропенема у новорожденных академической группой академика РАМН Ю.Ф. Исакова. В статье, вышедшей еще в 1997 г., описывается положительный опыт группы по применению меропенема при тяжелых бактериальных инфекциях более чем у 50 новорожденных [45].

В целом обзор литературы показал, что на данный момент надежные данные, позволяющие сравнить эффективность карбапенемов с другими антибиотиками у новорожденных, весьма скудны. Нет исследований, соответствующих высокой категории доказательности [12]. Так, нет данных мета-анализа и крупных рандомизированных клинических исследований, а есть только небольшие сравнительные или описательные исследования. Там, где сравнение возможно, карбапенемы, за редким исключением, показали не меньшую эффективность, чем любые другие варианты антибиотикотерапии, а безопасность их у детей (кроме высокого риска развития инвазивного кандидоза) любых возрастов пока не подвергло сомнению ни одно исследование [15]. Клинико-экономическая эффективность карбапенемов в сравнении с другими антибиотиками у новорожденных остается малоисследованной проблемой.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, в ходе проведенного фармакоэпидемиологического исследования и анализа литературных данных авторами были сделаны следующие заключения и выводы:

- как в качестве эмпирической терапии, так и при лечении генерализованных бактериальных инфекций в Санкт-Петербурге у НОНМТ наиболее часто применяют имипенем, а меропенем — при возможном или доказанном менингите (менингоэнцефалите). В подавляющем большинстве случаев карбапенемы применяют в комбинациях с ванкомицином и/или метронидазолом;
- применение карбапенемов в неонатологии достаточно безопасно, хотя в то же время в большинстве зарубежных и отечественных руководств рекомендуют только имипенем;
- на фоне применения карбапенемов у НОНМТ необходимо проведение первичной профилактики инвазивного кандидоза флуконазолом.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.

Оригинальная статья

Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин, Е.Н. Швец

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Медико-социальные аспекты неэффективности профилактической помощи детям дошкольного возраста

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ, ПОСЕЩАЮЩИХ ДОШКОЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ (ДОУ) Г. КРАСНОДАРА, И СОТРУДНИКОВ ДОУ, ИМЕЮЩИХ НЕПОСРЕДСТВЕННОЕ ОТНОШЕНИЕ К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПРОЦЕССУ ОЗДОРОВЛЕНИЯ. ОПРЕДЕЛЕН СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ СЕМЕЙ, ДЕТИ КОТОРЫХ ПОСЕЩАЮТ МУНИЦИПАЛЬНЫЕ ДОУ. ВЫЯВЛЕНО, ЧТО БОЛЬШИНСТВО РОДИТЕЛЕЙ ДОСТАТОЧНО ИНФОРМИРОВАНЫ В МЕДИЦИНСКИХ ВОПРОСАХ. ОСТРАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ВЫСОКА, ОКОЛО 15% ДЕТЕЙ УЖЕ ИМЕЮТ ХРОНИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ В ВИДЕ ПОДТВЕРЖДЕННОГО ДИАГНОЗА. УСТАНОВЛЕНА ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ОТ ВОЗРАСТА ПОСТУПЛЕНИЯ В ДОУ, ОТ УСЛОВИЙ ПРОЖИВАНИЯ. ВСЕ РОДИТЕЛИ ОБЕСПОКОЕНЫ СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ХОТЕЛИ БЫ ЕГО УЛУЧШИТЬ. БОЛЬШИНСТВО ОПРОШЕННЫХ СЧИТАЮТ, ЧТО ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ В ДОУ ДОЛЖНЫ ФИНАНСИРОВАТЬСЯ ГОСУДАРСТВОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ, СОЦИОЛОГИЧЕСКИЙ ОПРОС.

65

Контактная информация:

Привалова Татьяна Евгеньевна,
ассистент кафедры педиатрии № 2
Кубанского государственного
медицинского университета
Адрес: 350007, Краснодар,
ул. Площадь Победы, д. 1,
тел. 8 (861) 268-54-18
Статья поступила 30.03.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков РАМН, мониторинг состояния здоровья детей свидетельствует, что уже на дошкольном этапе численность практически здоровых детей не превышает 10%, у значительной части обследованных детей (70%) имеются множественные функциональные нарушения. Проведенные углубленные исследования в различных регионах России доказывают, что реальное состояние здоровья детей хуже, чем это регистрируют медицинские документы образовательных учреждений. При этом, чем старше ребенок, тем менее достоверны сведения официальной медицинской документации [1–5].

В последнее время в системе охраны здоровья детей делается акцент на лечение больных, оказание высокотехнологичной стационарной помощи. Анализ показывает, что медицинская помощь в основном оказывается детям по обращаемости, а профилактическая работа сведена до минимума.

Результаты исследований в разных регионах России за последние десятилетия позволяют говорить о неэффективной системе профилактической помощи и о необходимости ее оптимизации. Решение данной проблемы может быть реализовано комплексным подходом: совместной организованной работой педагогов, врачей, психологов, созданием новых форм оказания медицинской помощи детям [6–9].

T.Ye. Privalova, S.A. Shadrin, Ye.N. Shvets

Kuban State Medical University, Krasnodar

Medical and social aspects of the preventive care inefficiency in the preschool children

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE RESULTS OF THE SURVEY CARRIED OUT AMONG THE PARENTS OF THE CHILDREN, WHO ATTEND PRESCHOOL EDUCATION INSTITUTIONS (PEI) IN KRASNODAR AND PEI EMPLOYEES, WHO ARE INVOLVED IN THE EVALUATION OF THE CHILDREN'S HEALTH AND REHABILITATION PROCESS. THE AUTHORS DEFINED A SOCIAL PORTRAIT OF THE FAMILIES WHOSE CHILDREN ATTEND MUNICIPAL PEIS. THEY IDENTIFIED THAT MOST PARENTS ARE RATHER WELL AWARE OF THE MEDICAL ISSUES. ACUTE SICK RATE OF THE PRESCHOOL AGE IS HIGH, AS ABOUT 15% OF CHILDREN HAVE ALREADY ACQUIRED A CHRONIC PATHOLOGY IN THE FORM OF A CONFIRMED DIAGNOSIS. THE AUTHORS ALSO ESTABLISHED A DEPENDENCE OF THE SICK RATE AMONG THE PRESCHOOL CHILDREN ON THE AGE, AT WHICH THEY WERE ENROLLED TO THE PEI AND LIVING CONDITIONS. ALL THE PARENTS ARE WORRIED ABOUT THE HEALTH OF THEIR CHILDREN AND WOULD LIKE TO ENHANCE IT. MOST RESPONDENTS BELIEVE THAT PEI PREVENTIVE PROGRAMS SHOULD BE FINANCED BY THE GOVERNMENT.

KEY WORDS: PRESCHOOL CHILDREN, HEALTH STATUS, PREVENTIVE MEDICAL CARE, PUBLIC OPINION POLL.

По данным Департамента образования города Краснодара, на начало 2008 г. охват детей с 1 года до 7 лет системой дошкольных образовательных учреждений (ДОУ) доходит до 70%. В них дети проводят большую часть дня, и заботу об их образовании и здоровье берут на себя воспитатели. В этой связи не будет преувеличением сказать, что ДОУ является одной из ключевых социальных структур, которая определяет уровень здоровья ребенка.

На сегодняшний день медицинское обслуживание детей, посещающих организованные детские коллективы, регламентировано рядом нормативно-правовых документов, изданных Министерством здравоохранения РФ, Министерством образования РФ на центральном и региональном уровнях. В каждом административном округе г. Краснодара для улучшения оказания профилактической помощи детям, посещающим образовательные учреждения, созданы «Центры содействия укреплению здоровья обучающихся и воспитанников образовательного учреждения» (далее Центр) [10–14].

Однако, несмотря на публикацию указанных документов более восьми лет назад, детальных методических рекомендаций по осуществлению оздоровительных мероприятий в условиях ДОУ до настоящего времени нет.

Для оценки здоровья, определения стратегии развития отрасли и повышения эффективности профилактических программ ВОЗ рекомендует шире применять социологические исследования в виде анкетирования и интервьюирования как специалистов, так и самого населения. Подобные исследования успешно проводятся в нашей стране и за рубежом, в полной мере отвечая современной практике изучения здоровья и медико-социальных потребностей населения [8, 15].

Цель данной работы: изучение медико-социальных потребностей населения в оптимизации профилактической помощи детям дошкольного возраста, посещающим ДОУ. Основным инструментарием данного исследования были специально разработанные анкеты с использованием вопросов «открытого», «закрытого», «полузакрытого» типа и применением шкалирования. Анкетирование проводилось по двум направлениям: анкетирование родителей детей, посещающих ДОУ Краснодара, и сотрудников ДОУ (воспитателей, медицинских сестер, инструкторов ЛФК), имеющих непосредственное отношение к оценке состояния здоровья детей и процессу оздоровления.

ДОУ в Краснодаре делятся на три категории: 1-я категория имеет в своем штате 0,5 ставки врача, 1 ставку медицинской сестры; 2-я категория — 0,5 ставки медсестры; 3-я категория — медицинских работников нет, а участковые медицинские сестры и педиатры детских поликлиник являются совместителями и обслуживают эти ДОУ только в связи с предстоящей вакцинопрофилактикой. Следовательно, в ДОУ 2-й и 3-й категории оценку состояния здоровья детей и оздоровление выполняют воспитатели.

Анкетирование проводилось в ДОУ различных категорий в соответствующем процентном соотношении. Анализ ответов респондентов, принимавших участие в исследовании, не выявил принципиальных отличий между представителями ДОУ разных категорий. В этой связи, далее представлен анализ всех анкет вне зависимости от категоричности ДОУ.

Методом случайной выборки было проведено анонимное анкетирование родителей 154 детей и 44 сотрудников ДОУ Центрального округа Краснодара.

Анкета для родителей включала следующие тематические блоки: социально-культурный портрет семьи, медицинский блок (анамнестические данные ребенка, оценка существующей амбулаторной помощи, отношение к оз-

доровлению детей в условиях ДОУ). Анкетирование родителей проводилось в условиях ДОУ, на родительских собраниях.

В ходе исследования выявились следующие социально-культурные и социально-психологические особенности опрашиваемых семей. Возраст родителей в 43% случаев был от 21 до 30 лет и в 42% — от 31 до 40 лет, только 8,5% составили респонденты старше 40 лет — в основном бабушки и дедушки детей. 6,5% опрашиваемых не ответили на вопросы, касающиеся анкетных данных.

Основную часть респондентов, безусловно, составили женщины. Тем не менее пятую часть опрошенных представляли мужчины. При анализе ответов мужчин и женщин принципиальных различий не выявлено.

В большинстве случаев в группе родителей от 21 до 30 лет в семье был 1 ребенок, в группе родителей от 31 до 40 лет — 2, а 3 и более детей было только у 3% опрошенных.

У большинства респондентов образование высшее (52%) и среднее специальное (30%), только у 18% родителей — среднее.

Анализ материально-бытовых условий опрошенных позволяет сделать вывод, что две трети из них проживают в хороших и удовлетворительных условиях, имеют семейный доход, превышающий прожиточный минимум на душу населения в 2–3 раза.

Психологический климат в семье 63% опрошенных оценивают как благоприятный, 45% считают, что ребенку в семье уделяется достаточно внимания, 7% родителей признались, что ребенку уделяется недостаточно времени, и 5,7% отмечают частые ссоры в семье.

Представляет определенный интерес сопоставление возраста, с которого дети начинают посещать ДОУ, с социальными факторами. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве (60,4%) случаев дети были отданы в ДОУ в возрасте двух лет, 35,7% детей посещают ДОУ с трех лет и только 3,9% — с четырех лет. В табл. 1 продемонстрирована связь социальных факторов и начала поступления детей в ДОУ. Учитывая, что количество детей, поступивших в ДОУ в четыре года и позже, не превышает 4%, в таблице эти данные не отражены. По данным респондентов, средний доход семьи коррелирует с уровнем образования — более высок в группе с преобладанием высшего образования. В то же время высшее образование и более высокий доход семьи значимо увеличивают процент детей, посещающих ДОУ с 2-х лет.

Анализ этих фактов позволяет сделать вывод о том, что раннее поступление детей в ДОУ обусловлено необходимостью родителей (прежде всего женщин) работать. На наш взгляд, это связано, с одной стороны, с современной экономической ситуацией, необходимостью обеспечивать семью, с другой стороны — с желанием женщины иметь определенный социально-значимый статус, реализовать себя профессионально.

Медицинский блок анкеты был представлен вопросами «закрытого» и «полузакрытого» типа, отражающими симптомы болезней, анамнестические данные ребенка. Анализ этого блока вопросов позволил получить субъективную оценку здоровья детей и предположить, что наиболее распространенная патология у детей, посещающих ДОУ (более 87%), — это заболевания верхних и нижних дыхательных путей, обусловленные острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Около 10% родителей отметили у своих детей признаки патологии желудочно-кишечного тракта, а 15% сообщили, что их дети имеют хроническую патологию (в виде подтвержденного диагноза), по поводу которой они состоят на диспансерном учете у узких специалистов в лечебных учреждениях города.

Таблица 1. Взаимосвязь социальных факторов и начала поступления детей в ДОУ

Семейный доход	Более 25 тыс. рублей				15–25 тыс. рублей				До 15 тыс. рублей			
Образование родителей	Высшее		Среднее специальное		Высшее		Среднее специальное + среднее		Высшее		Среднее специальное + среднее	
Количество ответов (%)	77,8		22,2		59,6		40,4		45,8		54,2	
Посещают ДОУ	С 2-х лет	С 3-х лет	С 2-х лет	С 3-х лет	С 2-х лет	С 3-х лет	С 2-х лет	С 3-х лет	С 2-х лет	С 3-х лет	С 2-х лет	С 3-х лет
Количество ответов (%)	71,4	24,7	57,1	42,9	64,3	35,7	68,8	31,2	55,6	44,4	59,1	36,4

Принявшие участие в опросе родители в основном представляли детей четырех лет и старше — 86,6%. Учитывая, что в большинстве случаев дети начали посещать ДОУ с двух лет, можно считать, что период адаптации, в котором дети склонны к повышенной заболеваемости, у всех закончен, и полученные данные можно считать объективными. В табл. 2 представлен анализ частоты заболеваемости ОРИ у детей, начавших посещать ДОУ с 2-х и 3-х летнего возраста. Выявлена тенденция к увеличению числа детей, которые стали чаще болеть ОРИ после начала посещения ДОУ в обеих возрастных группах. При сравнении частоты заболеваемости до начала посещения ДОУ и после видно, что уменьшилась доля детей, которые практически не болели или болели до четырех раз в год. Это уменьшение обусловлено увеличением доли детей, которые стали болеть чаще 4-х раз в год. Четко прослеживается связь с возрастом, в котором ребенок начал посещать ДОУ. У детей, поступивших в ДОУ с двухлетнего возраста, частота заболеваемости более 4 раз в год увеличивается в три раза, тогда как у детей, начавших посещать ДОУ с трех лет, — лишь на 5,5%.

Основной причиной этой тенденции большинство родителей (55%) считают «слабый» иммунитет ребенка и инфицированность в ДОУ (37%). Почти 10% считают, что оказывает влияние отягощенный наследственный анамнез.

Были проанализированы также социальные факторы, которые могли бы влиять на частоту заболеваемости детей ОРИ: общий семейный доход, условия проживания, образование родителей. Выявлено, что вне зависимости от образования родителей и общего семейного дохода, количества и возраста детей в семье, а также условий проживания уменьшается доля детей, которые практически не болели до посещения ДОУ, и увеличивается доля детей, которые стали болеть чаще в 1,5–2 раза.

Также отмечено, что на частоту заболеваемости влияют жилищно-бытовые условия, а именно плотность населения в доме, независимо от того, частный это дом или квартира. Сравнительный анализ ответов респондентов, проживающих в однокомнатной квартире и в трехкомнатной

и более, выявил закономерность: количество часто болеющих детей увеличивается в 4 раза среди детей, которые проживают в однокомнатной квартире, и лишь в два раза среди тех, которые проживают в более комфортных условиях проживания.

Помимо вопросов о состоянии здоровья ребенка в медицинский блок были включены вопросы, характеризующие отношение населения к качеству амбулаторно-поликлинической службы, и вопросы, касающиеся оздоровления, работы Центра.

Несмотря на то что подобные Центры организованы около 4 лет назад, об их существовании знают лишь 25% опрошенных, чьи дети посещают ДОУ, на базе которого расположен подобный Центр, 41% слышали, но не имеют четкого представления о них, 34% — впервые об этом услышали. В связи с этим можно предположить, что информационно-просветительская работа в ДОУ осуществляется не достаточно эффективно, и Центры ожиданий не оправдали.

При оценке по пятибалльной шкале состояние медицинского обслуживания в городских поликлиниках были получены следующие результаты: «удовлетворительно» — 46,1%, «хорошо» — 32%, «неудовлетворительно» — 14,1%, «отлично» — 7,8%. Основные претензии, предъявляемые родителями, — это недостаточный организационный уровень работы детских поликлиник и невысокий профессиональный уровень специалистов. Лишь 40% респондентов довольны своим участковым педиатром, а 57,5% обращаются в городскую поликлинику только тогда, когда необходимо оформить больничный лист, из них 13% предпочитают лечиться самостоятельно народными методами, и 10% обращаются к врачам частным образом.

Зависимости вариантов ответов на поставленные вопросы от социального статуса респондентов (образование, возраст, доход в семье и условия проживания) не выявлено. Интересен тот факт, что из тех респондентов, которые оценили участкового педиатра на «отлично», работу детской поликлиники на «отлично» оценили лишь 12,5%, а 9% из них даже на «неудовлетворительно». Из этой же группы

Таблица 2. Зависимость частоты заболеваний ОРИ от возраста, с которого ребенок начал посещать ДОУ

	С 2-х лет		С 3-х лет	
	до посещения ДОУ	в ДОУ	до посещения ДОУ	в ДОУ
1–2 раза в год	12,9%	8,6%	18,2%	9,1%
До 4-х раз в год	76,4%	58,3%	61,8%	65,4%
Чаще 4-х раз в год	10,7%	33,1%	20,0%	25,5%

респондентов 75% уверены в необходимости врача в ДОУ, и 85,7% желают оздоравливать своих детей во время пребывания в ДОУ.

Из групп респондентов, которые лечат своих детей народными методами и обращаются к частнопрактикующим врачам, никто не оценил работу детских поликлиник на «отлично», около половины оценили работу на «удовлетворительно», 20% на «неудовлетворительно». Около 94% этих же респондентов считают, что в ДОУ должен работать врач на постоянной основе. Все опрошенные считают необходимым проведение оздоровительных мероприятий в условиях ДОУ.

Из числа респондентов 86% родителей пожелали, чтобы в условиях ДОУ проводились различные оздоровительные мероприятия, и лишь 14% сомневались в их эффективности. В 80% случаев родители хотели бы, чтобы в каждом ДОУ был свой врач, который занимался бы вопросами профилактики, остальные считают, что с этими обязанностями справятся медицинская сестра и врач детской поликлиники.

Отношение к вопросам финансирования оздоровительных мероприятий в ДОУ отличается и зависит от образования и общего семейного дохода родителей.

На рис. 1, 2 представлено отношение респондентов к вопросам финансирования оздоровительных мероприятий в ДОУ в зависимости от дохода семьи и уровня образования.

Отмечено, что полностью оплачивать данные мероприятия готовы лишь 2–3% респондентов, независимо от их образования и дохода.

На рис. 1 представлено отношение родителей к финансированию в зависимости от семейного достатка. Очевидно, что люди с доходом более 25 тыс. рублей готовы принимать участие в финансировании оздоровительных мероприятий в ДОУ. В семьях с меньшим доходом большинство респондентов считают, что оздоровительные программы должно финансировать государство.

Рис. 2 иллюстрирует, что люди с высшим образованием готовы принимать участие в финансировании оздоровительных программ, а большинство респондентов со средним и средне-специальным образованием желают, чтобы эти вопросы решались за счет государственных программ.

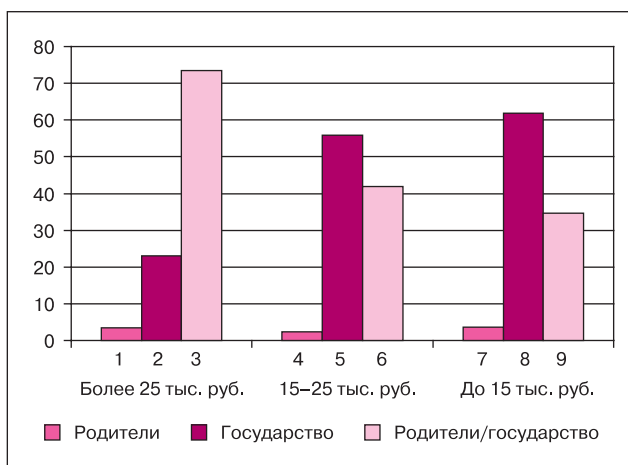
Вышесказанное свидетельствует о том, что готовность родителей принимать участие в финансировании оздоровительных программ, безусловно, зависит от социального статуса семьи, и большая часть респондентов надеется на государственное финансирование.

Целью анкеты-опросника для сотрудников образовательного учреждения являлось определение уровня знаний педагогов ДОУ в вопросах развития и состояния здоровья дошкольников, изучение готовности принимать участие в оценке состояния здоровья детей и оздоровительных мероприятиях.

При анкетировании сотрудников были выделены тематические блоки, которые отражали социальный портрет респондента, его компетенцию в медицинских вопросах, потребность в повышении уровня медицинских знаний и желание участвовать в процессе оздоровления детей.

Важно отметить, что принявшие участие в опросе сотрудники ДОУ в основном женщины в возрасте от 30 до 60 лет, со стажем работы от 10 до 40 лет, имеющие средне-специальное и высшее образование. Около 70% опрошенных знают о существовании Центров и информированы о том, что с 2000 г. в Краснодаре разрабатываются и применяются на практике целевые оздоровительные программы.

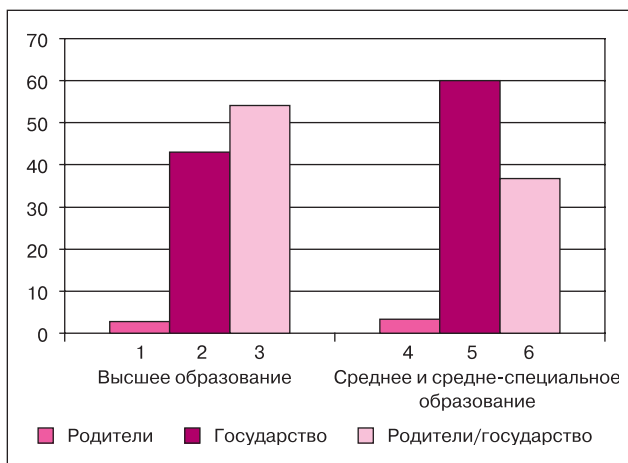
Рис. 1. Отношение к финансированию оздоровительных мероприятий в ДОУ в зависимости от дохода семьи



Примечание:

1-2; 2-3; 4-5; 5-6; 7-8; 8-9 — $p < 0,01$.

Рис. 2. Отношение к финансированию оздоровительных мероприятий в ДОУ в зависимости от образования родителей

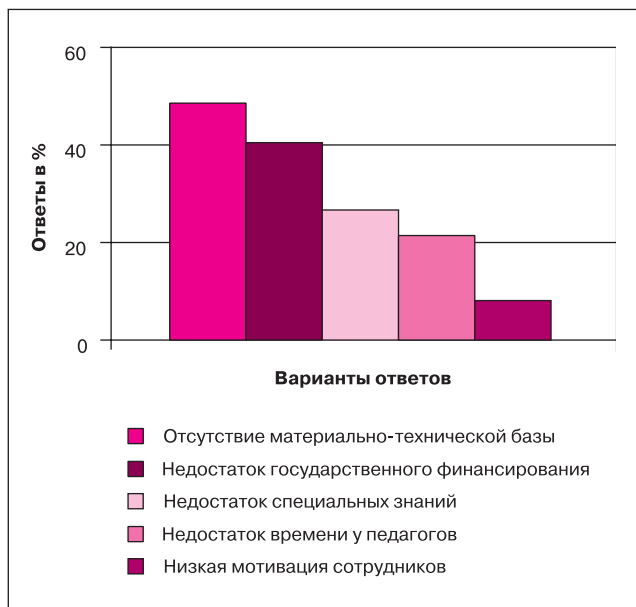


Примечание:

1-2; 2-3; 4-5; 5-6 — $p < 0,01$.

Большинство опрошенных (86,5%) считают себя ответственными за здоровье воспитанников, остальные считают, что это обязанность медицинских работников. Однако, по мнению большинства, вопросами оценки состояния здоровья и оздоровления должны заниматься медики и специально выделенный для этого сотрудник. В ходе анализа полученных данных было выяснено, что в подавляющем большинстве оценку состояния здоровья детей в ДОУ проводят воспитатели-педагоги, инструкторы ЛФК и, в редких случаях, медицинская сестра ДОУ.

В обязанности сотрудника, отвечающего за оценку состояния здоровья детей в ДОУ и их оздоровление, по мнению большинства респондентов, должны входить следующие мероприятия и задачи: проведение мониторинга состояния здоровья детей, составление плана оздоровления и его реализация, создание условий для проведения оздоровительных мероприятий, оказание необходимой срочной медицинской помощи, совместная работа с педагогами и родителями, привлечение их к оздоровительной программе. Основные проблемы в реализации программ оздоровления, согласно данным анкетирования, отражены на рис. 3. Большинство опрошенных считает, что неэффек-

Рис. 3. Проблемы реализации программ оздоровления в ДОУ

тивность оздоровительных мероприятий обусловлена, прежде всего, отсутствием достаточного финансирования и оснащенности ДОУ, четверть респондентов считают, что у педагогов-воспитателей недостаточно для этого времени и знаний, 8,1% указали на низкую заинтересованность и мотивацию воспитателей в проведении оздоровительных мероприятий.

Блок вопросов, касающихся критериев оценки состояния здоровья детей, показателей здоровья в детском коллективе, распределения по группам здоровья детей, посещающих ДОУ, был представлен вопросами «полузакрытого» типа. Правильно ответили только 25% респондентов, а 23–30% не владеют знаниями в этой области, остальные не имеют четкого представления о критериях оценки

здоровья. В то же время 70,3% респондентов считали, что владеют этими знаниями. Утешителен факт, что 78% педагогов считают необходимым повышение своего уровня образования в медицинских вопросах, и столько же готовы лично принимать непосредственное участие в конференциях и семинарах, связанных с вопросами здоровья и здорового образа жизни.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующее заключение: муниципальные ДОУ Краснодара посещают в основном дети родителей молодого трудоспособного возраста, преимущественно с высшим образованием, семейный доход которых превышает прожиточный минимум на душу населения в 2–3 раза и выше. Большинство родителей достаточно информированы в медицинских вопросах.

Острая заболеваемость детей дошкольного возраста высока. Ведущее место занимают болезни верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, ОРИ. Около 10% детей имеют патологию ЖКТ, 15% — хроническую патологию в виде подтвержденного диагноза и состоят на диспансерном учете у узких специалистов.

Отмечается тенденция к увеличению уровня заболеваемости в 2–4 раза у детей дошкольного возраста, посещающих ДОУ, по сравнению с их исходным состоянием до поступления в ДОУ. Установлена зависимость частоты заболеваемости детей дошкольного возраста от возраста поступления в ДОУ, от условий проживания.

Почти все родители обеспокоены состоянием здоровья детей и хотели бы его улучшить. Более 50% опрошенных родителей готовы принимать посильное участие в реализации оздоровительных программ в ДОУ, но ждут помощи от государства.

Для улучшения профилактической помощи детям, посещающим образовательные учреждения, необходимо разработать и внедрить методические рекомендации по организации работы Центров, эффективные оздоровительные программы (с учетом имеющейся патологии у детей дошкольного возраста), повысить образовательный уровень лиц, занимающихся вопросами здоровья детей в ДОУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агафонова Н.А. Характеристика адаптационного потенциала дошкольников 6–7 лет // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 11.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Пуртов И.И. О комплексном подходе к выделению детей группы риска. Проблемы управления здоровьем матери и ребенка. — М., 1987. — С. 160–168.
- Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 1. — С. 5–9.
- Рапопорт И.К., Котомина Е.В. и соавт. Заболеваемость по результатам профилактических медицинских осмотров детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих образовательные учреждения южного административного округа г. Москвы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — № 1. — С. 5–9.
- Рапопорт И.К. К вопросу о совершенствовании профилактических осмотров детей // Вопросы современной педиатрии. — М., Московский НИИ гигиены, 2006 г. — Т. 5, № 1. — С. 490–491.
- Громбах С.М. О критериях оценки состояния здоровья детей и подростков // Вестник АМН СССР. — 1981. — № 1. — С. 29–34.
- Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. и соавт. Перечень профилактических и оздоровительных технологий, реализуемых в образовательных учреждениях: Пособие для врачей и среднего медицинского персонала. — М., 2002. — С. 16.
- Современные организационно-управленческие решения в охране здоровья детей Москвы: Информационное письмо (№ 6)

Департамента здравоохранения Правительства Москвы. — М., 2004. — С. 20.

- Самаркин В.А. и соавт. Организация и методика проведения массовых профилактических осмотров детей и подростков. Методические рекомендации — Краснодар, 1995. — С. 53.
- Приказ Минздрава РФ и Министерства образования РФ № 186/272 от 30.06.92 г. «О совершенствовании системы медицинского обеспечения детей в общеобразовательных учреждениях».
- Приказ Министерства образования РФ от 15.05.2000 г. № 1418 «Об утверждении примерного положения о центре содействия укреплению здоровья обучающихся и воспитанников образовательного учреждения».
- Приказ Министерства образования РФ от 15.03.2002 г. № 867 «Об общероссийской системе мониторинга состояния физического здоровья населения, физического развития детей, подростков и молодежи».
- Приказ Минздрава РФ № 621 от 30.12.2003г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей».
- Приказ Управления общего и профессионального образования администрации города Краснодара № 267 от 03.05.2001г «О проведении непрерывного мониторинга состояния здоровья детей дошкольного возраста».
- Татаурова Е.А. Результаты социологического исследования процесса формирования здорового образа жизни у детей // Сибирский консилум. — 2006. — № 3. — С. 98–103.

Оригинальная статья

С.К. Аршба

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ВОПРОСУ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, А ИМЕННО СОЧЕТАНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ. РАССМОТРЕНЫ ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАКУРСЕ МЕНЯЮЩИХСЯ УСЛОВИЙ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ. ТАКЖЕ ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ, ДЕТИ.

70

Контактная информация:

Аршба Селма Константиновна,
аспирант отдела стационарозамещающих
технологий Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 132-47-48
Статья поступила 18.03.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Неблагоприятные демографические процессы в нашем обществе сопровождаются резким ухудшением состояния здоровья детей и подростков. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, заболеваемость детей всех возрастных групп в последние годы значительно возросла. Частота болезней костно-мышечной системы увеличилась на 80%, мочеполовой — на 90%, нервной системы и органов чувств — на 35%, системы кровообращения — на 56%, болезней крови и кроветворных органов — на 123%, болезней эндокринной системы — на 90% [1, 2].

Катастрофическое ухудшение здоровья детей обусловлено целым комплексом социально-экономических причин, среди которых не последнюю роль играют несовершенство существующей системы медицинского обследования детей и подростков; ухудшение качества питания; техногенные перегрузки в результате промышленного загрязнения окружающей среды; уменьшение объема профилактических программ в амбулаторном звене здравоохранения; рост количества стрессовых ситуаций в повседневной жизни; несовершенство системы психолого-педагогической поддержки школьников и детей дошкольного и раннего возраста из социально неблагополучных семей; отсутствие эффективных образовательных программ, направленных на формирование у детей культуры здоровья и способствующих их гармоничному развитию [3].

В последние годы возросла частота аллергических заболеваний (до 15–20% детского населения). Появились новые термины — полиорганный аллергия, синдром «тотальной» аллергии, синдром химической гиперчувствительности.

S.K. Arshba

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

**Modern aspects
of the combined pathology:
bronchial asthma
and diseases of the upper
gastrointestinal tract
segments among children**

THE ARTICLE IS DEVOTED TO THE COMBINED PATHOLOGY IN CHILDHOOD, NAMELY A COMBINATION OF BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. THE AUTHORS HIGHLIGHTED THE KEY THEORIES OF THE DISEASE ETIOPATHOGENESIS UNDER ALTERNATING ENVIRONMENTAL CONDITIONS. THEY ALSO HIGHLIGHTED THE RESULTS OF THEIR OWN STUDIES.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, CHILDREN.

Воспалительные заболевания легких на сегодняшний день также являются одной из актуальных проблем педиатрии, и одно из основных мест среди них занимает бронхиальная астма (БА) [4]. По некоторым данным, БА страдают от 1–3 до 10% детей. Весьма распространены и хронические болезни органов пищеварения, которые выявляют приблизительно у 6% детей школьного возраста, а если включить в эту группу пищевую аллергию и неясные боли в животе, то этот показатель возрастет до 15% [5].

Несмотря на многочисленные достижения в педиатрической гастроэнтерологии, прослеживается устойчивая тенденция к дальнейшему увеличению распространенности этих болезней [2]. Патология органов пищеварения занимает второе место в структуре детской заболеваемости, при этом 70–90% всех случаев болезней пищеварительной системы приходится на хронические гастриты и гастродуодениты, выявляемые у каждого третьего ребенка. По данным одного из последних эпидемиологических исследований, проведенного в России, симптомы желудочной диспепсии выявляют у 20–27% подростков [7].

В последнее время ряд исследователей указывает на частое сочетание у детей БА с другими заболеваниями, в частности с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6, 8, 9]. При этом в большинстве случаев сопутствующая гастроэнтерологическая патология носит малосимптомный характер.

Цель исследования — анализ литературных данных и результатов собственных исследований о клинических проявлениях и патогенетических механизмах развития сочетанной патологии — бронхиальной астмы и заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В развитии воспаления при БА существенную роль играют нарушения функций местной системы иммунитета, представленной лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT — mucosa associated lymphoid tissue). Это орган иммунной системы, который эволюционно сформировался раньше, чем другие центральные и периферические отделы иммунной системы, не связанные с кишечником. Центральные органы иммунной системы в онтогенезе формируются из кишечной ткани, в частности, из глоточных карманов; пейеровы бляшки тонкой кишки — важнейшие «поставщики» Т и В лимфоцитов для лимфоидных образований всех слизистых оболочек и других отделов иммунной системы. Учитывая эту онтогенетическую связь, понятен интерес исследователей как к состоянию слизистой оболочки ЖКТ у больных с БА, так и к особенностям течения БА у детей с различными воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ. По мнению P. Desreumaux и соавт., существуют доказательства диффузного вовлечения MALT в патологический процесс у больных БА, так как у них выявлены субклинические воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника. У больных воспалительными заболеваниями кишечника и у больных с пищевой аллергией без клинических признаков БА часто отмечают признаки субклинического воспаления слизистой оболочки бронхов и их гиперреактивность.

В последние 20 лет заболеваемость БА существенно повысилась, как среди детей, так и среди взрослого населения. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, показали, что частота БА среди детей достигает 5–10%, среди взрослых — 5%. В 2005 г., по данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, заболеваемость БА среди детей в возрасте до 14 лет составила 819,9 на 100 000 детей,

15–17 лет — 655,9 на 100 000 подростков. Судя по результатам ряда исследований, проведенных в разных регионах России, истинная распространенность БА выше, чем данные официальной статистики [5, 10, 11]. Росту заболеваемости БА у детей способствуют ухудшение экологической обстановки, загрязнение атмосферы, глобальное потепление, применение новых продуктов питания и консервантов, которые ведут к аллергизации организма ребенка.

БА у детей — хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся повышением их реактивности, которое приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

Современная концепция патогенеза БА базируется на признании ведущей роли в ее развитии IgE-опосредованных механизмов, приводящих к формированию иммунного (аллергического) воспаления дыхательных путей, составляющего патогенетическую основу заболевания. Возникающая у больных БА под воздействием аллергенов повышенная продукция IgE В лимфоцитами является следствием пролиферации и активации Th2-клона аллерген-специфических CD4+Т лимфоцитов и обусловленной ею гиперпродукции интерлейкина 4 (ИЛ 4) [8, 12].

Взаимодействие причинно-значимых аллергенов с фиксированными на тучных клетках и базофилах специфическими IgE приводит к активации этих клеток и секреции медиаторов и цитокинов, которые в свою очередь способствуют вовлечению в аллергический процесс других фиксированных (резидентных) клеток легких и крови.

В настоящее время установлено, что у больных с atopическими заболеваниями имеет место функциональная несостоятельность Th1-клеточной системы, степень нарушений которой, помимо многих других факторов, обуславливает тяжесть течения atopического воспаления и приводит к снижению синтеза γ интерферона (ИФН γ). Кроме того, активация макрофагов при выраженном atopическом воспалении может приводить к усиленному синтезу ими фактора гипореактивности, ингибирующего в свою очередь синтез иммунных форм интерферона. В связи с этим у лиц, генетически предрасположенных к atopии, отмечается преобладание субпопуляций Th2-клеток, ответственных за дифференцировку В лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки, ослабление ингибирующего действия ИФН γ на синтез IgE. Эти изменения способствуют гиперпродукции IgE, уровень которого во многом определяет тяжесть течения atopической патологии. Согласно данным В.В. Ботвиньевой и соавт. (2004), высокие уровни IgE, гиперпродукция ИЛ 4 и снижение образования ИФН γ указывают на преобладающую роль Th2-опосредованных механизмов развития аллергии у детей с БА [13].

Лабораторными признаками, типичными для периода обострения БА, считают повышение концентрации в сыворотке крови таких цитокинов, как ИЛ 1, ФНО α , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 13, снижение концентрации ИЛ 10, ИЛ 12, ИФН γ . Повышение уровня ряда цитокинов при обострениях и тяжелом течении БА позволяет использовать эти показатели для оценки эффективности лечения и индивидуализации патогенетической терапии, при которой большое внимание отводят нормализации баланса Th1-/Th2-цитокинов [14]. На фоне терапии ингаляционными глюкокортикоидами у детей с БА отмечают положительную динамику иммунологических показателей, выражающуюся в снижении уровней ИЛ, ФНО α , повышении концентраций ИФН γ

и ИЛ 10 в сыворотке крови [7, 15]. С другой стороны, неадекватное лечение БА у детей приводит к неконтролируемому течению с сохранением воспалительных изменений в бронхах, персистенцией бронхиальной обструкции и частому использованию бронхолитиков. Неконтролируемое течение БА любой степени тяжести значительно влияет на качество жизни пациентов в результате ограничения их физической и социальной активности, а также резко повышает риск летальных исходов.

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Как уже указывалось, в настоящее время прослеживается устойчивая тенденция к увеличению распространенности патологии ЖКТ у детей, при этом в структуре заболеваемости 70–90% составляют хронические гастриты и гастродуодениты [1, 4, 6].

Лечение заболеваний органов пищеварения в детском возрасте представляется важнейшей проблемой педиатрии, что обусловлено сложностью патогенетических механизмов поражения ЖКТ, высокой частотой хронизации заболеваний. Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* коренным образом изменило представления о патогенезе гастритов и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучение свойств этого микроорганизма позволило считать его важнейшим этиологическим фактором хронических заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта [9, 16].

Важнейшую роль в развитии болезней органов пищеварения, в том числе ассоциированных с *H. pylori*, играют нарушения иммунной системы, обеспечивающей защиту организма и участвующей в процессах регенерации поврежденных тканей. Большинство исследователей признают, что состояние защитных механизмов следует рассматривать в качестве фактора, определяющего реализацию патогенных свойств *H. pylori*. Взаимодействию *H. pylori* и протективных механизмов посвящен ряд работ, однако полностью этот аспект проблемы не изучен. Существуют основания полагать, что свое патогенное действие *H. pylori* проявляет лишь при недостаточности местной защиты, таким образом, данный микроорганизм является своеобразным маркером иммунодефицитного состояния [3].

Роль ЖКТ как важнейшего посредника взаимодействия организма с внешней средой определяется совокупностью связанных с ним защитных механизмов. К факторам неспецифической защиты относят кислую среду желудочного сока, моторную активность органов пищеварения, агрессивность секретов тонкой кишки, нормальный состав микробиоценоза толстой кишки, предотвращающий инфицирование патогенной флорой. Существуют данные, что в присутствии *H. pylori* возможны нарушения механизмов неиммунной защиты: увеличение проницаемости слизистой оболочки и всасывания антигенов, повреждение муцинового барьера и т.д.

Описаны две системы локальной иммунной защиты: лимфоидная ткань, представленная множеством лимфоидных образований, ассоциированных с кишечником на всем его протяжении (GALT-система), и отдельные клеточные лимфоидные элементы, локализующиеся в слизистой оболочке (MALT-система). Эти системы осуществляют иммунный контроль в слизистой оболочке ЖКТ, реализуя функции распознавания пищевых антигенов и индукцию толерантности к ним, блокируя патогенные микроорганизмы и обеспечивая механизмы иммунной памяти. В иммунокомпетентных органах происходит распознавание антигенной структуры пищевого комка и развитие местных иммунных реакций, в которых участвуют иммунные клетки

различных субпопуляций. В процессе иммунного ответа происходит синтез антител, относящихся ко всем классам иммуноглобулинов, преимущественно к IgA [17].

Лимфоидная ткань GALT-системы содержит В клетки, которые могут мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы и селезенку. В лимфоциты являются предшественниками плазматических клеток, которые располагаются в *lamina propria* слизистой оболочки тонкой кишки и секретируют иммуноглобулины. Тимусзависимые области лимфоидных образований содержат Т лимфоциты с различным функциональным предназначением: NK клетки, Т хелперы, Т супрессоры, клетки памяти и др. Доказано, что после пероральной сенсibilизации клетки-супрессоры мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и включаются в циркуляцию, где могут угнетать системные иммунные реакции на соответствующие антигены — феномен «оральной толерантности». Парентеральная иммунизация может, в свою очередь, воздействовать на пролиферацию антиген-специфических В клеток в кишечнике. Таким образом, хотя системная иммунизация не приводит к развитию реакции местного иммунитета на поверхностях слизистых оболочек, она может способствовать сенсibilизации лимфоидной ткани ЖКТ, то есть усиливать местные реакции слизистой оболочки тонкой кишки. Описанный феномен регуляции и рециркуляции лимфоцитов имеет большое значение в процессах резорбции антигенов в ЖКТ и обеспечении местных механизмов защиты.

MALT-система представлена лимфоидными клетками, относящимися как к Т, так и к В системам иммунитета. Существенную роль в регуляции иммунного ответа ЖКТ играют Т лимфоциты, обладающие способностью распознавать антиген и взаимодействовать с клетками-эффекторами. Антигены, воздействуя на лимфоциты пищеварительного тракта, оказывают непосредственное влияние на их дифференцировку, пролиферацию и миграцию, которая происходит в MALT-системе.

Известно, что секреторный IgA (sIgA), в структуру которого входит секреторный компонент, не разрушается под действием протеолитических ферментов, вследствие чего основная функция этого класса иммуноглобулинов направлена именно на защиту слизистых оболочек, где он концентрируется в муциновом слое. Отсутствие у детей IgA-синтезирующих клеток ЖКТ является наиболее частым иммунодефицитным состоянием.

На интенсивность синтеза sIgA значительное влияние оказывает микрофлора кишечника. Показано, что непатогенные микроорганизмы обладают высокими иммуногенными свойствами, что определяет их значение для развития местного иммунитета и созревания лимфоидного аппарата кишечника. [7, 17, 18]. Если развитие *H. pylori*-ассоциированных заболеваний сопровождается проявлениями аллергии, то существенную роль в патогенезе играют также IgE-продуцирующие клетки.

Помимо лимфоидных клеток в слизистой оболочке ЖКТ находятся эпителиальные клетки, макрофаги, гранулоциты, тучные клетки. В локальной защите важную роль играет мощная сеть макрофагов-резидентов, которые иногда рассматривают в качестве одного из компонентов ретикулоэндотелиальной системы. Макрофаги-резиденты селективно захватывают и нейтрализуют эндотоксины кишечной микрофлоры, всасывающиеся из просвета кишечника и с кровью воротной вены достигающие печени. В норме более 90% всех эндотоксинов, попадающих в кровь, задерживаются клетками Купфера. Когда эта система защиты нарушается, эндотоксины попадают в циркуляцию и потенцируют лимфоцит-зависимые иммунные реакции.

В работах А.Д. Корсунского и соавт. (1989, 1999), М. Ashom (1995) указывается на наличие у детей прямой связи между лимфоидной гиперплазией слизистой оболочки желудка и обсеменением *H. pylori*. В области воспаления при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях усиливается не только фагоцитоз, но и активируются специфические иммунные реакции.

К затяжному воспалению чаще всего приводят дефицит гуморальных факторов, потенцирующих функции фагоцитов, дефекты в системе комплемента, ингибиторов протеаз, фибронектина и др. Причиной затяжного течения воспаления могут быть и дефекты самих клеток, участвующих в воспалительной реакции. Так, при функциональной неполноценности Т лимфоцитов снижается микробиоцидность фагоцитов, и воспаление принимает торпидное течение. Первичные дефекты фагоцитов также негативно сказываются на характере воспаления, поскольку фагоциты, как известно, служат основным источником медиаторов воспаления (активных форм кислорода, эйкозаноидов, лизосомальных гидролаз, тромбогенных факторов и др.) и факторов, повышающих резистентность защитных механизмов (лизоцим, интерферон и др.). Флогены фагоцитов нарушают микроциркуляцию, вызывают деструкцию матрикса соединительной ткани и тем самым привлекают новые порции клеток-эффекторов в очаг, то есть выступают в роли своеобразных «аутоусилителей» основного процесса. Таким образом, в поражении слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ важную роль может играть активация местных и общих иммунных реакций, вызванная персистенцией *H. pylori*, выражающаяся истощением системы комплемента и усилением миграции иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов) в зону скопления микроорганизмов, с последующей инфильтрацией ими собственной пластинки слизистой оболочки. Показано, что количество нейтрофилов в слизистой оболочке прямо пропорционально степени обсеменения *H. pylori* данного участка эпителия. Эти процессы сопровождаются усилением выделения медиаторов воспаления, способствующего повреждению слизистой оболочки. Известно, что *H. pylori*-инфекция после первичного инфицирования чаще становится латентной. Реактивация может происходить многократно как у взрослых, так и у детей. Этому способствуют различные экзо- и эндогенные воздействия, вызывающие угнетение защитных механизмов слизистой оболочки желудка и развитие дисбаланса Т клеточного звена иммунитета.

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Гистологические изменения, обнаруженные в слизистой оболочке кишечника у больных БА без явных клинических признаков заболевания ЖКТ, сходны с таковыми в слизистой оболочке бронхов. Отмечены накопления мононуклеаров, эозинофилов и других клеток воспаления, выделяющих различные провоспалительные цитокины. Следует упомянуть о наличии филогенетически обусловленного морфологического сходства между бронхиальным и кишечным эпителием, происходящим из первичной кишки [9, 19].

Не вызывает сомнений наличие связи между воспалительными процессами в слизистой оболочке бронхов и ЖКТ. С одной стороны, различные аллергены, попадая в кишечник и имея своей мишенью (так же как и в бронхах) эпителий, могут вызывать аллергическое воспаление в эпителиальных тканях пищеварительной системы. Последнее у лиц с наследственной предрасположенностью к язвенной болезни или гастриту, в особенности при

наличии *H. pylori*, может приводить и к клинической манифестации патологии ЖКТ, особенно в сочетании с дисбиозом кишечника. При этом усиливается перенос высокомолекулярных структур и бактерий через кишечный барьер по межклеточным пространствам, что облегчает контакт потенциальных аллергенов с антиген-презентирующими клетками с последующим развитием иммунной реакции.

В качестве механизмов вовлечения легких в патологический процесс в этом случае могут рассматриваться попадание сенсibilизированных клеток из общего кровотока в легкие, а также продукция активированным эпителием кишечника противовоспалительных цитокинов, индуцирующих синтез активных форм кислорода и других повреждающих легкие противовоспалительных молекул. Развитию патологического процесса в дыхательных путях могут способствовать и изменения иммунной системы (нарушение соотношения Т и В лимфоцитов, дефицит ряда компонентов комплемента, повышение уровней IgG, IgM, IgA, выявленные некоторыми авторами у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией [3, 6, 17]).

РЕФЛЮКС-ИНДУЦИРОВАННАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

С учетом вышеизложенного особый интерес представляет патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), рассматриваемый в качестве триггера приступов БА, преимущественно в ночной период.

Микроаспирация при ГЭР может стать причиной развития таких состояний, как хронический бронхит, повторные пневмонии, легочный фиброз, эпизоды удушья, апноэ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой воспаление слизистой оболочки дистального отдела пищевода, возникающее вследствие длительного воздействия желудочного или дуоденального содержимого. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность заболевания среди населения США и ряда стран Европы достигает 20–40%, а среди пациентов с БА этот показатель достигает 70–80% [9, 18]. Частота гастрита, гастродуоденита и язвенной болезни в детской популяции остается относительно стабильной в течение последних 5–7 лет, в то же время прослеживается отчетливая тенденция к нарастанию частоты ГЭРБ. Именно эта тенденция и дала основание группе экспертов ВОЗ образно назвать ГЭРБ «болезнью XXI века». Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler в 1892 г. Исследования Mendelson (1946), Friedland (1966) положили начало дальнейшему изучению проблемы, при этом был введен термин «рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма».

Приступы БА, кашель относят к внепищеводным клиническим проявлениям ГЭРБ. В настоящее время большинство исследователей рассматривают ГЭРБ как заболевание, первично обусловленное нарушением моторики пищевода и желудка: снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера, замедлением пищеводного клиренса, ослаблением пропульсивной активности желудка.

Согласно современным представлениям, патогенез легочных заболеваний, в том числе и БА, возникающих на фоне ГЭРБ, связан с двумя механизмами. Первый — развитие бронхоспазма в результате заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева; второй — индуцирование приступов удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода.

При непосредственном длительном контакте забрасываемого содержимого возможно повреждение слизистой оболочки дыхательных путей, ведущее к развитию бронхоспазма, увеличению выработки секрета бронхиального

дерева. При транзитном контакте аспирируемого содержимого возможна стимуляция кашлевого рефлекса. В развитии кашля играет роль вовлечение специфических глоточных рецепторов.

По мнению ряда авторов, наиболее значимым в формировании ГЭР-индуцированной БА является второй механизм развития приступов удушья. Увеличение количества патологических рефлюксов на фоне повышения желудочной секреции соляной кислоты (соответственно циркадным ритмам ее выработки) преимущественно происходит в период с 0 до 4 ч утра. Забрасываемое агрессивное содержимое вызывает стимуляцию вагусных рецепторов дистальной части пищевода и рефлекторно индуцирует бронхоконстрикторный эффект [20, 21].

Данные о выраженности бронхоконстрикторного эффекта у пациентов с рефлюкс-эзофагитом указывают на возможность вовлечения в патологический механизм вагусных рецепторов при наличии воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода. Ряд авторов высказывают предположение о наличии специфических рецепторов повреждения слизистой оболочки пищевода, так называемых ноцицепторов. Эта теория, вероятно, может объяснить, почему физиологический рефлюкс не приводит к кашлю, приступам удушья.

Возникающий в результате ГЭР кашель в какой-то мере можно расценить как активацию легочных защитных механизмов. В то же время кашель ведет к повышению внутригрудного давления, усугубляя патологический рефлюкс и вновь запуская механизм активации вагусных рецепторов.

Типичными субъективными проявлениями ГЭРБ считают изжогу, отрыжку, срыгивание, боли в подложечной области или за грудиной при прохождении пищи по пищеводу. Полезно выяснить, какие факторы усиливают или ослабляют симптомы рефлюкса: положение тела, особенности питания, прием лекарственных препаратов. Многие авторы подчеркивают, что рефлюкс-эзофагит является причиной возникновения болей, напоминающих стенокардию, но не связанных с болезнями сердца. Для этого проявления рефлюкс-эзофагита характерно возникновение боли при горизонтальном положении тела и купирование болей приемом антацидов. К так называемым внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят рефлюксный ларингит, фарингит, отит, ночной кашель [22].

Особенностью течения ГЭРБ при БА считают преобладание легочных симптомов над проявлениями патологии пищевода. В ряде случаев пациенты указывают, что усиление проявлений патологии ЖКТ предшествует обострению БА. Часто поздний ужин, обильная еда могут спровоцировать диспептические расстройства (изжогу, отрыжку и т.д.), а затем и развитие приступа удушья [23].

Особое внимание следует уделять наличию заболеваний, являющихся фоновыми для ГЭРБ, к которым относят хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит. Тщательный расспрос пациента, анализ анамнестических данных позволяют выбрать правильную тактику диагностики и лечения.

Основные принципы консервативного лечения рефлюкс-эзофагита следующие:

- соблюдение определенной диеты и режима приема пищи (прекращение приема пищи за 3–4 часа до сна);
- назначение препаратов, подавляющих желудочную секрецию (антациды, адсорбенты);
- назначение препаратов, стимулирующих моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта (прокинетиков);

- использование препаратов, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку пищевода.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под нашим наблюдением в отделении стационарозамещающих технологий НЦЗД РАМН находились 382 ребенка в возрасте 7–18 лет, страдающие БА. Были подробно изучены семейный анамнез и состояние здоровья детей. Оказалось, что у большинства пациентов близкие родственники страдали заболеваниями ЖКТ (90%), второе место по частоте занимала патология сердечно-сосудистой системы (63%). Семейный характер БА диагностирован у 41% детей, предрасположенность к гастроэнтерологической патологии — у 60%. Эти данные свидетельствуют, что даже при большом количестве различных заболеваний у родственников детей с БА главное место среди них занимает патология ЖКТ.

У большинства детей с БА выявлены сопутствующие болезни ЖКТ, в том числе рефлюкс-гастрит и эзофагит (79%), хронический гастродуоденит (68%), эрозивный гастродуоденит (40%), язвенная болезнь (17%), хронический холецистит (3%), реактивные изменения поджелудочной железы (2%), дисбактериоз кишечника (98%).

До начала приступа БА 46% детей предъявляли жалобы на чувство тяжести в подложечной области, 36% — на изжогу, 21% — на боли в животе, 18% — на отрыжку воздухом или пищей, 15% — на кислоту и горечь во рту.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости признаки дисфункции желчного пузыря были выявлены у 72% детей. У 1 ребенка при ФЭГДС выявлено умеренное расширение вен пищевода.

Обострения БА отмечались на 38% чаще у детей с сопутствующей ГЭРБ.

Для подтверждения атопической формы заболевания были выполнены кожные скарификационные пробы с неинфекционными аллергенами (обследование проведено в период ремиссии БА). Наиболее часто наблюдали повышенную чувствительность к бытовым (87%) и пищевым (43%) аллергенам. Эпидермальная и пыльцевая аллергия отмечена у 43 и 37% детей соответственно.

Снижение жизненной емкости легких и форсированного выдоха за 1 с на 12% чаще выявляли у детей, страдающих БА в сочетании с ГЭРБ, чем у больных БА без ГЭРБ.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают высокую частоту сочетания БА с болезнями ЖКТ, которые могут усугублять и влиять на частоту возникновения приступов и тяжесть течения БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА принадлежит к наиболее распространенным аллергическим болезням детского возраста, в ее основе лежит хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей. К концу XX — началу XXI века во всех странах мира отмечают рост заболеваемости БА, в том числе у детей, чему способствуют ухудшение экологической среды обитания, загрязнение атмосферы, применение новых продуктов питания и консервантов, приводящие ко всеобщей аллергизации населения, возникновению различных заболеваний с аллергическим компонентом.

Исследования последних лет свидетельствуют, что у детей и взрослых с БА часто развиваются и заболевания ЖКТ, причем нередко течение гастродуоденальной патологии у детей с БА является стертым.

Большинство исследователей подчеркивают единый механизм возникновения данной сочетанной патологии — иммунопатологический, затрагивающий обе системы организма. Обнаружена большая частота поражения органов пищеварения при БА, морфологически у таких пациен-

тов выявляют аллергический процесс в слизистых оболочках, при этом иммуноаллергическая перестройка слизистой оболочки пищеварительного тракта соответствует таковой в слизистой оболочке дыхательных путей. На этом основании можно предположить наличие единого механизма поражения органов дыхания и пищеварительной системы.

Воспалительным изменениям слизистой оболочки органов верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в

сочетании с БА часто предшествуют явления дискинезии пищевода и желудка с формированием ГЭР. Последний может обуславливать как первые приступы БА у ребенка, так и развитие последующих ее обострений.

Таким образом, изучение частоты и характера поражений верхних отделов пищеварительного тракта у детей с БА и разработка лечебно-профилактических мероприятий при данной сочетанной патологии является важнейшей проблемой современной педиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 12–16.
2. Балаболкин И.И., Ефимова А.А. Влияние экологического неблагополучия на распространенность и течение аллергических болезней органов дыхания // В кн.: Экология и здоровье детей. — Под редакцией М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М.: Медицина, 1998. — С. 188–201.
3. Григорьев Л.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М., 1996. — С. 7–31.
4. Балаболкин И.И. Проблема бронхиальной астмы в детской аллергологии // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2003 (Ноябрь). — С. 15–21.
5. Тузанкина И.А., Синявская О.А., Шершнева В.Н. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике. — Екатеринбург, 1998. — С. 135.
6. Баранов А.А. Проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе // Рос. гастроэнтерол. журнал. — 1995. — № 1. — С. 7–11.
7. Гордеева Е.Н., Выборнова Н.В., Чемоданов В.В. и др. Иммунологические аспекты гастроэзофагеальной патологии у детей // Материалы IX съезда педиатров России «Детское здравоохранение России: стратегия развития», 19–22 февраля 2001 г. — М., 2001. — С. 149–150.
8. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000.
9. Annagur A., Kendirli S.G., Yilmaz M. et al. Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections; Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae and helicobacter pylori // J. Trop. Pediatr. — 2007. — V. 53, № 5. — P. 313–318.
10. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ // Пульмонология. — 1995 (прил.). — С. 48–59.
11. Огородова Л.М., Астафьева Н.Г. Факторы риска астмы // Consilium medicum (приложение). — 2001. — С. 4–8.
12. Просекова Е.Б. Динамика ИЛ 1β и ИЛ 6 в оценке активности воспалительного процесса и эффективности терапии при бронхиальной астме у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 1. — С. 25–42.
13. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: т. 2. — М., 1997. — С. 40–63.
14. Громов И.А. Клинико-иммунологическое значение определения экспрессии мембранных рецепторов лимфоцитов крови у детей с атоической бронхиальной астмой при проведении алергенспецифической иммунотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2007.
15. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М., 1998. — С. 252.
16. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: рекомендации и комментарии. — М., 2006. — С. 44.
17. Bondarenko V.M., Iavkin A.I., Izachic L.A. et al. Probiotic treatment of microecological and immune disorders in children with gastroduodenal pathology // Int. J. Immunorehabilitation. — 1994. — № 1. — P. 209.
18. Ekstrom T., Tibbling L. Esophageal acid perfusion airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperactivity // Chest. — 1989. — V. 96, № 5. — P. 963.
19. Chen Y., Blaser M.J. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy // Arch. Intern. Med. — 2007. — V. 167, № 8. — P. 821–827.
20. Matricardi P.M., Rosmini F., Riondino S. et al. Exposure to food-borne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study // BMJ. — 2000. — V. 320 (7232). — P. 412–417.
21. Wasowska-Krolkowska K., Toporowska-Kowalska E., Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children // Med. Sci. Monit. — 2002. — V. 8, № 3. — P. 64–71.
22. Goodall R.J.R., Earis J.E. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux // Thorax. — 1981. — V. 36. — P. 116–121.
23. Bouquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — V. 161. — P. 1720–1745.

Пишут детские врачи — члены Союза педиатров России

Добрый день, Александр Александрович!

Большой привет из Сибирского региона! Заканчивается учебный год в вузе, наступает время отпусков, но впечатления от Европейского конгресса педиатров продолжают переполнять. Для профессоров периферии прошедший конгресс — событие чрезвычайной важности. Хочется отметить, что благодаря Вам мы имели возможность получить информацию от первоисточников — лидеров педиатрии, слушать синхронный перевод, что значительно облегчало понимание проблем, которые излагали докладчики. Мы ощущали себя частью единой команды, была создана необыкновенная атмосфера сотрудничества, понимания, поддержки и значимости каждого педиатра.

На конгрессе удачно было представлено современное состояние мировой педиатрии, обозначены важнейшие проблемы развития детского здравоохранения в мире. Конгресс не

только предоставил возможность познакомиться с современным состоянием мировой педиатрической науки, но и послужил необходимым базисом для коррекции проблематики собственных научных исследований.

Мы также увидели, что с Россией считаются (в Вашем лице), принимают, появилось желание достойно принять эстафету следующего Европейского конгресса, который пройдет в Москве.

Позвольте еще раз поблагодарить Вас за предоставленную возможность участия в работе одного из наиболее авторитетных форумов медицинской науки.

С уважением,
профессор кафедры подготовки врачей ФППС
Кемеровской государственной медицинской академии,
д.м.н. Вавилова Вера Петровна

Е.А. Вишнева¹, В.В. Омеляновский², Е.В. Антонова¹, Т.А. Гаврилова¹, С.А. Яновский², Г.Г. Шишкарева³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

³ Министерство здравоохранения Московской области

Роль стереотипов поведения в формировании патологии пищеварительного тракта. Анализ питания школьников Ивановской области

В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ОТМЕЧАЕТСЯ ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ РОСТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, СОПРЯЖЕННЫХ С РИСКОМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ. ОСОБЕННОСТИ СТЕРЕОТИПОВ ПОВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ МОГУТ ЯВЛЯТЬСЯ СУЩЕСТВЕННЫМ ФАКТОРОМ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИМ ВОЗНИКНОВЕНИЕ СНАЧАЛА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, А ВПОСЛЕДСТВИИ И БОЛЕЕ СЕРЬЕЗНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ. ЭТО ОПРЕДЕЛИЛО АКТУАЛЬНОСТЬ ШИРОКОМАСШТАБНОГО КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ Г. ИВАНОВО И ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОСВЯЩЕННОГО ИЗУЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ШКОЛЬНИКОВ, ОПРЕДЕЛЕНИЮ РОЛИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ СТЕРЕОТИПОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА, ВЫРАБОТКЕ ВОЗМОЖНЫХ МЕР ПО УЛУЧШЕНИЮ СИТУАЦИИ С БОЛЕЗНЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНАЛИЗ ПИТАНИЯ, АДДИКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОДРОСТКОВ, ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.

В условиях сформировавшейся в последнее десятилетие негативной динамики показателей общественного здоровья населения именно дети и подростки становятся одной из наиболее социально уязвимых групп населения, а вопросы их здоровья — предметом специального рассмотрения и содержанием многих правовых документов, постановлений, программ, рекомендаций международных, государственных органов и общественных организаций [1, 2].

Хорошо известно, что именно в подростковом возрасте формируется большинство хронических заболеваний. Изучение показателей здоровья подростков свидетельствует о том, что среди них 70% имеют хроническую патологию, а также социально обусловленные и социально значимые заболевания. В подростковом возрасте большое влияние на здоровье человека начинают оказывать различные неблагоприятные факторы, что ведет к росту заболеваний желудочно-кишечного тракта, аллергическим болезням, обменным нарушениям и др. Многие подростки начинают курить, принимать алкогольные напитки. Влияние антропогенных факторов, стрессов в условиях прогрессирующих процессов урбанизации также неблагоприятно сказывается на здоровье формирующегося

Е.А. Vishneva¹, V.V. Omelyanovsky², Ye.V. Antonova¹,
T.A. Gavrilova¹, S.A. Yanovsky², G.G. Shishkareva³

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

² Russian State Medical University, Moscow

³ Ministry of Health of Moscow Region

**The role of behavior
stereotypes in forming
of digestive tract pathology.
Analysis of feeding
of schoolchildren
in Ivanovo region**

THERE HAS BEEN NOTED A SIGNIFICANT GROWTH OF SPREAD OF BEHAVIOR REACTIONS FRAUGHT WITH HEALTH RISKS AMONG CHILDREN LATELY. PECULIARITIES OF BEHAVIOR STEREOTYPES AMONG CHILDREN MAY BE A CONSIDERABLE FACTOR, DETERMINING FUNCTIONAL DISORDERS AT FIRST AND SUBSEQUENTLY MORE SERIOUS PATHOLOGY CONDITIONS. THIS DETERMINED THE RELEVANCE OF LARGE-SCALE COMPLEX RESEARCH ON HEALTH CONDITIONS AMONG TEENAGERS OF IVANOV CITY AND IVANOV REGION. THE RESEARCH INCLUDED THE STUDY OF SCHOOL CHILDREN MORBIDITY, DETERMINATION OF THE ROLE OF BEHAVIOR STEREOTYPES IN FORMING OF DIGESTIVE TRACT PATHOLOGY, ELABORATION OF POSSIBLE MEASURES FOR IMPROVEMENT OF CASES ON GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES.

KEY WORDS: FEEDING ANALYSIS, ADDICTIVE BEHAVIOR, TEENAGE MORBIDITY, FORMING OF DIGESTIVE TRACT PATHOLOGY.

организма; в первую очередь, на работе пищеварительной, нервной, иммунной, эндокринной систем [2, 3]. Таким образом, особенности поведенческих реакций детей или так называемые «стереотипы поведения» могут являться существенным фактором, определяющим возникновение сначала функциональных нарушений, а впоследствии и более серьезных патологических состояний.

Анализ и оценка состояния здоровья подростков позволяет выявить заболевания, формирование которых начинается еще в начальной школе, и выделить группы риска среди школьников для определения подходов их лечения и профилактики, а также спрогнозировать задачи, которые в будущем встанут уже перед клинической медициной.

Особую тревогу вызывают показатели здоровья подростков. Заболевания желудочно-кишечного тракта входят в пятерку наиболее распространенных среди взрослого населения и стоят на 4-м месте в структуре причин смертности [5, 6].

С 1992 по 2002 г. отмечен рост распространенности болезней органов пищеварения среди подростков от 15 до 18 лет — в 1,7 раза, что вызывает особое беспокойство [6]. Так, по данным Министерства здравоохранения Ивановской области, на конец 2004 г. 72% школьников имели проблемы со здоровьем, что несколько превышает этот показатель по РФ (50%) [5].

Все это определило актуальность изучения заболеваний желудочно-кишечного тракта у школьников и проведение в г. Иваново и Ивановской области широкомасштабного комплексного исследования состояния здоровья подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Один из этапов исследования был посвящен анализу питания и стереотипов поведения школьников. Для этого среди учащихся 9–11 классов Ивановского региона методом раздаточного анкетирования был проведен опрос. В нем приняли участие 996 респондентов. Объем выборки составил — 996 учеников, тип — стратифицированная, многоступенчатая, случайная на этапе отбора респондентов, репрезентативная для учащихся старших классов Иваново. Для проведения исследования была специально разработана анкета. Среди учащихся старших классов опрошено 46,4% представителей мужского пола и 53,6% — женского.

Для характеристики физического развития респондентов использовался индекс массы тела, отражающий пропорциональность весо-ростового соотношения. По результатам анкетных данных более 90% опрошенных подростков имеют нормальный вес тела. Менее 2% юношей и девушек имеют выраженный избыток массы тела, в основном ожирение 1 степени. Ожирение 2 степени выявлено у 1 девушки 16 лет и 3 степени — у 1 юноши 15 лет.

Структура стереотипов поведения подростков была определена в результате анализа рациона и режима питания, пищевого поведения, выявления частоты употребления психоактивных веществ. Для оценки роли и влияния аддиктивного поведения на формирование синдромов патологии пищеварительного тракта у опрошенных школьников проводилось определение симптоматики заболеваний желудочно-кишечного тракта (боль, признаки дисфункции и воспаления). В ходе исследования был проведен анализ самостоятельного применения подростками лекарственных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ режима питания школьников показал, что более половины опрошенных учащихся питаются 3–4 раза в день; среди юношей процент регулярно питающихся достоверно выше (66,74% и 59,11% соответственно; $p < 0,05$).

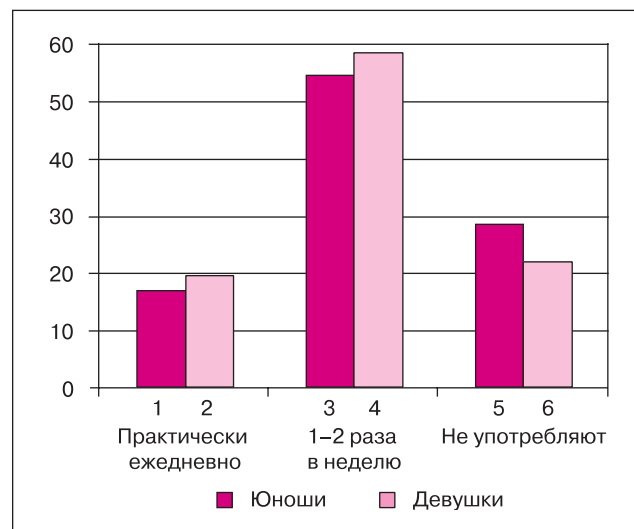
Девушки достоверно чаще, чем юноши, питаются 1–2 раза в день (15% и 25,9% соответственно; $p < 0,05$). Для 42% опрошенных подростков характерны частые длительные перерывы в еде. При этом девушки устраивают длительные перерывы в еде достоверно чаще, чем юноши, вариант ответа «изредка» встретился среди 46,7% юношей и 41,3% девушек ($p < 0,05$). Обнаруживается слабая прямая связь между длительностью перерывов в приемах пищи и наличием симптомов неблагополучия со стороны желудка: тяжесть в желудке и раннее насыщение ($r = 0,10$; $p < 0,05$). Почти для половины опрошенных основным приемом пищи является обед (51,7%), но каждый третий подросток основную пищу принимает в вечернее время (33,5%). Более 63% опрошенных подростков предпочитают посидеть или полежать после еды. Почти 19% подростков любят после еды сидеть перед телевизором и есть бутерброды. В большей степени эта привычка присуща девушкам (22,3% и 14,7% соответственно; $p < 0,05$), юноши предпочитают полежать после еды (29,7% и 20,7% соответственно; $p < 0,05$).

В ходе исследования была проведена оценка рациона питания подростков. Более 74% опрошенных юношей употребляют первые блюда не реже 2–3 раз в неделю, 57% делают это ежедневно. Среди девушек только 39% ежедневно употребляют первые блюда и еще 34% — 2–3 раза в неделю. Среди девушек достоверно чаще встречается редкое употребление первых блюд. Более 74% подростков употребляют пищу быстрого приготовления не реже 1–2 раз в неделю (56,4%). Девушки достоверно чаще употребляют эту пищу, чем юноши. Среди юношей достоверно чаще встречается полный отказ от пищи быстрого приготовления (28,3% и 21,7% соответственно; $p < 0,05$). Результаты представлены на рис. 1.

Среди подростков широко распространено употребление различных соусов, кетчупа, приправ и специй, а также различных газированных напитков.

Подробный анализ употребления психоактивных веществ среди опрошенных юношей и девушек выявил достоверные и значимые отличия показателей. Практически каждый второй юноша употребляет пиво, среди девушек пиво употребляют 24,6%. Алкогольные коктейли, наоборот, чаще предпочитают девушки (22,5% и 33,4% соответственно; $p < 0,05$). Крепкие алкогольные напитки употребляют почти 16% юношей и 4% девушек ($p < 0,05$). Среди девушек достоверно чаще встречается полный отказ от употребле-

Рис. 1. Употребление пищи быстрого приготовления (%)



Примечание: 3–4; 5–6 — $p < 0,05$.

ния алкогольных напитков (19,7% и 37,8% соответственно; $p < 0,05$). Данные представлены на рис. 2.

Употребление алкогольных напитков у подростков связано с рядом болевых симптомов. У девушек, употребляющих алкогольные напитки, чаще встречаются боли внизу живота ($r = 0,11$; $p < 0,05$), боли, возникающие натощак ($r = 0,13$; $p < 0,05$). Употребление алкогольных напитков связано слабой прямой связью с приемом дротаверина (Но-шпа) ($r = 0,14$; $p < 0,05$) и панкреатина (Мезима) ($r = 0,12$; $p < 0,05$). Употребление пива у девушек связано слабой прямой связью с болями внизу живота ($r = 0,11$; $p < 0,05$). Для юношей, употребляющих пиво, характерна слабая прямая связь с болями в правом подреберье ($r = 0,11$; $p < 0,05$), чувством жжения в правом подреберье ($r = 0,12$; $p < 0,05$).

Употребление крепких алкогольных напитков у юношей учащается с возрастом ($r = 0,11$; $p < 0,05$), ассоциируется с употреблением пищи быстрого приготовления ($r = 0,11$; $p < 0,05$), курением ($r = 0,28$; $p < 0,05$). У пьющих крепкие алкогольные напитки юношей чаще возникает чувство горечи во рту ($r = 0,11$; $p < 0,05$).

По данным исследования каждый четвертый юноша среди опрошенных курит ежедневно. Количество девушек, которые курят ежедневно, составляет 13,8% ($p < 0,05$). 1–2 раза в неделю курят в среднем 4,3% подростков. Достоверных различий в этой подгруппе между юношами и девушками не обнаружено. Не курят 70,5% юношей и 81,2% девушек (рис. 3).

Курение у юношей связано прямой слабой связью с болями в животе ($r = 0,10$; $p < 0,05$), чувством голода как провоцирующим фактором болей в животе ($r = 0,14$; $p < 0,05$), нерегулярностью стула ($r = 0,10$; $p < 0,05$) и менее активным занятием спортом ($r = 0,11$; $p < 0,05$).

У девушек курение связано с более редкими приемами пищи ($r = 0,17$; $p < 0,05$), частыми длительными перерывами в еде ($r = 0,11$; $p < 0,05$), изжогой ($r = 0,12$; $p < 0,05$), болями в животе ($r = 0,14$; $p < 0,05$), ложными позывами на дефекацию ($r = 0,10$; $p < 0,05$) и применением гидроокиси алюминия и магния (Альмагель) ($r = 0,11$; $p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что 2% подростков ежедневно испытывают боли в животе, независимо от пола. Эпизодические боли в животе и боли с частотой несколько раз в месяц отмечают у себя 29% и 25% юношей соответственно. Среди девушек примерно с равной частотой встречаются эпизодические боли и периодические боли несколько раз в месяц (35,2% и 37,5% соответственно). При этом среди девушек достоверно выше процент, фиксирующий такие боли.

И у юношей, и у девушек частота болей в животе связана с курением ($r = 0,10$ и $r = 0,13$ соответственно; $p < 0,05$). Выявленные корреляционные связи дают возможность описать симптомокомплексы, характерные для частых болей, причем связь в них прямая и, как правило, средняя или сильная (r от 0,15 до 0,36). С частотой болей в животе связаны боли и ощущение дискомфорта, тяжесть и переполнение в верхней части живота, вздутие, изжога, тошнота, горечь во рту. У юношей, в отличие от девушек, частота болей связана прямой связью с повышенным газообразованием.

Среди провоцирующих факторов наиболее значимым является чувство голода (для девушек $r = 0,27$, для юношей $r = 0,43$ соответственно; $p < 0,05$). Менее сильна связь с приемом пищи ($r = 0,26$ для юношей и $r = 0,17$ для девушек; $p < 0,05$). У девушек отмечается средняя прямая связь частоты болей со стрессом (рис. 4).

Наиболее частым симптомом неблагополучия после еды для опрошенных подростков является чувство раннего насыщения. Наиболее редко встречаются опоясывающие

Рис. 2. Частота употребления алкогольных напитков (%)

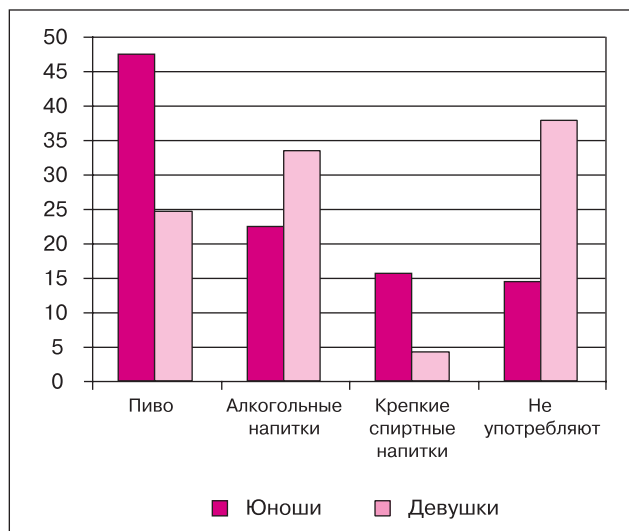
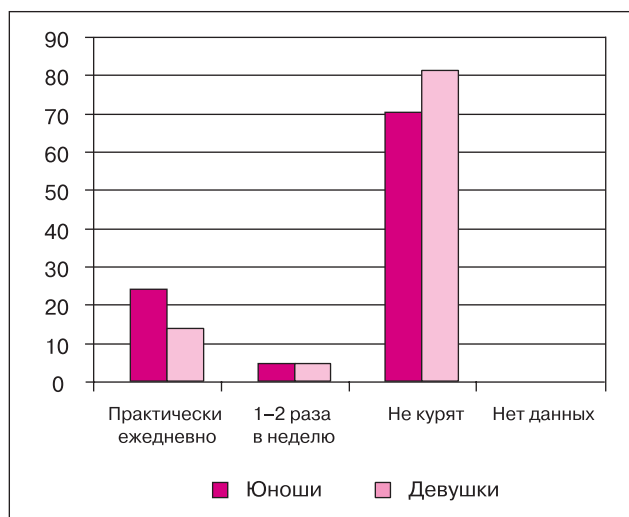


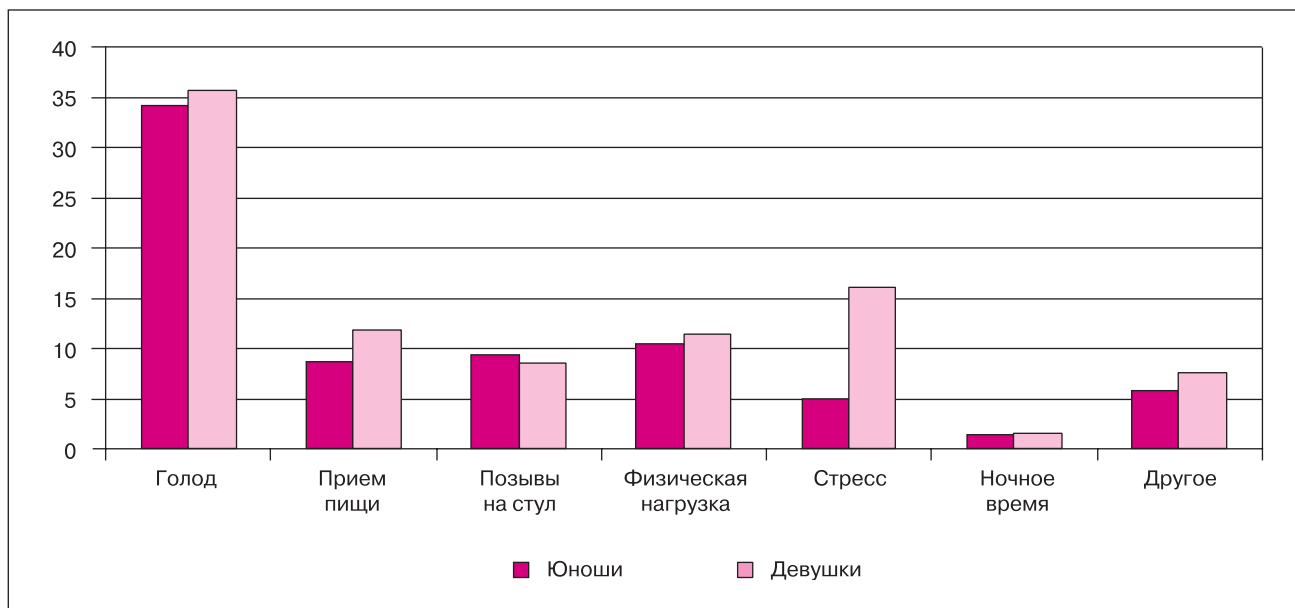
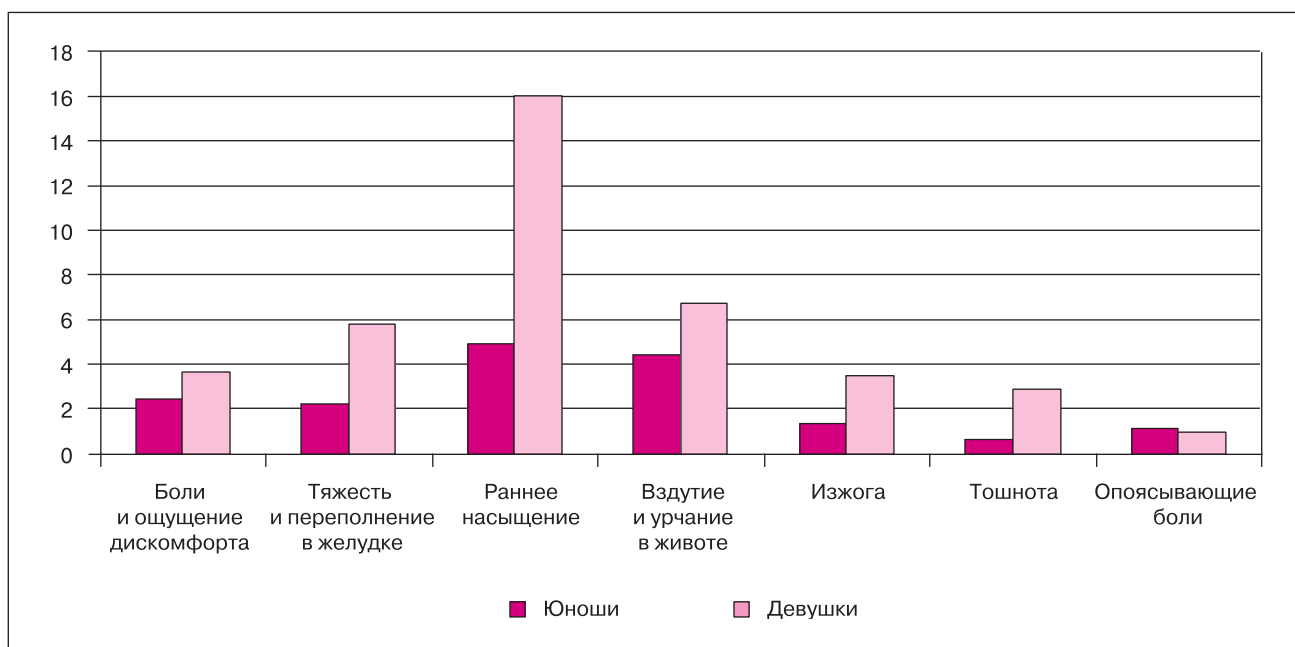
Рис. 3. Распространение курения среди подростков (%)



боли. Девушки достоверно чаще, чем юноши, испытывают боли и ощущение дискомфорта в животе, тяжесть и переполнение в верхней половине живота, раннее насыщение, вздутие и урчание в животе, тошноту. Изжога и опоясывающие боли в животе встречаются одинаково редко (рис. 5). Среди опрошенных подростков широко распространен самостоятельный прием лекарственных препаратов. Только 28% юношей и 10% девушек не применяли лекарственные препараты для снятия болей и чувства дискомфорта в животе (табл. 1).

По частоте использования на первом месте стоит активированный уголь (применяли 48% юношей и 53% девушек), на втором — дротаверин (применяли 60% девушек и 31% юношей). Достаточно часто применяется панкреатин (применяли 22,5% юношей и 35% девушек). Остальные приведенные в анкете препараты (Фестал, Альмагель, Смекта, Имодиум) применялись в единичных случаях. Применение активированного угля связано прямой связью слабой силы с болью и ощущением дискомфорта в животе ($r = 0,11$).

Применение дротаверина связано прямой средней связью с употреблением пищи быстрого приготовления

Рис. 4. Частота болевых реакций на типичные провоцирующие факторы (%)**Рис. 5.** Частота встречаемости симптомов неблагополучия, испытываемых после приема пищи (%)

($r = 0,13$) и употреблением алкогольных коктейлей ($r = 0,15$). Поводом для применения дротаверина для опрошенных подростков являлись также боли и дискомфорт в животе ($r = 0,15$), чувство тяжести в животе ($r = 0,10$), изжога ($r = 0,11$), тошнота ($r = 0,11$), боли в правом подреберье и подложечной области ($r = 0,13$), нижних отделах живота ($r = 0,20$).

Применение панкреатина связано с употреблением алкогольных коктейлей ($r = 0,15$), поздним приемом пищи ($r = 0,13$). Корреляционный анализ показал, что поводом для применения панкреатина для опрошенных подростков являлись: боли и дискомфорт в животе ($r = 0,15$), чувство тяжести в животе ($r = 0,15$), изжога ($r = 0,12$), раннее на-

сыщение ($r = 0,11$), вздутие живота ($r = 0,11$), боли в эпигастриальной области ($r = 0,13$).

По данным исследования, взаимосвязь оптимальной частоты приема пищи, рациональной двигательной активности, правильного рациона питания и отказ от употребления психоактивных веществ образует модель здорового образа жизни. Другой стиль поведения, отражающий пренебрежительное отношение к здоровью, включает в себя привычку перекусывать между приемами пищи, пристрастие к пище быстрого приготовления и приправам, поздний последний прием пищи и привычку лежать после еды. Образ жизни и сложившиеся стереотипы пищевого поведения могут привести к возникновению симптомов, отражающих нарушение

Таблица. Частота приема лекарственных препаратов (абс. число и %)

Наименование препарата	В целом в выборке		Юноши		Девушки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дротаверин (Но-шпа)	467	46,9	139	31*	312	60,3
Мебеверин (Дюспаталин)	3	0,3	0	0	3	0,6
Панкреатин (Креон)	2	0,2	0	0	2	0,4
Панкреатин (Мезим)	290	29	101	22,5*	180	34,8
Фестал	120	12	25	5,6*	94	18,2
Альмагель	40	4	15	3,3	23	4,4
Маалокс	27	2,7	7	1,6	19	3,7
Активированный уголь	505	50,5	218	48,7*	274	53
Смектит диоктаэдрический (Смекта)	114	11,4	45	10	65	12,6
Аллохол	40	4	9	2	21	4
Холензим	4	0,4	0	0	4	0,7
Имодиум	41	4	17	3,7	24	4,6
Другие препараты	31	3	9	2	21	4
Не принимал препаратов	183	18,3	125	27,9*	52	10,3
Затрудняюсь ответить	57	5,7	39	8,7*	16	3,1

Примечание:

* — достоверность отличий юношей от девушек $p < 0,05$.

ние функций желудочно-кишечного тракта вплоть до развития сначала функциональных, а затем органических нарушений пищеварительной системы. В частности, редкие приемы пищи с длительными интервалами между ними и отсутствием первых блюд в рационе, привычка посидеть или полежать после еды перед телевизором и есть бутерброды могут провоцировать симптомы, характерные для гастрита: тяжесть в желудке и чувство быстрого насыщения. При анализе поведенческих стереотипов подростков выявлены паттерны, характерные для аддиктивной активности: употребление алкогольных и газированных напитков, курение, употребление в пищу соусов и приправ. Употребление алкогольных напитков оказывает негативное воздействие на состояние гепато-биллиарной системы юношей: ощущение горечи во рту, боли и чувство жжения в правом подреберье, задержки стула. Употребление алкогольных напитков у девушек связано с тощаковыми болями, которые могут свидетельствовать о заинтересованности двенадцатиперстной кишки. В качестве проявления негативных последствий курения можно рассматривать боли в животе, провоцируемые чувством голода, изжогу и

нарушения стула. Совокупность симптомов позволяет говорить о возможности развития гастродуоденита у курящих подростков.

Среди школьников широко распространен самостоятельный прием лекарственных препаратов, при этом лекарственные препараты принимаются самостоятельно, без консультации врача и зачастую неправильно.

Таким образом, система мер, направленных на снижение заболеваемости желудочно-кишечного тракта у подростков, должна включать не только индивидуальные программы, направленные на изменение мотивации аддиктивного поведения, но и просветительскую работу с родителями и преподавателями. Необходимо широкое внедрение образовательных программ, разъясняющих вред употребления психоактивных веществ, курения, пренебрежительного отношения к собственному здоровью и самолечения.

Рекомендуется проведение работы со средствами массовой информации, а также выработка законодательных актов, направленных на запрет продажи алкогольной и табачной продукции детям до 18 лет, а также широкой продажи лекарственных препаратов без предъявления рецепта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 1. — С. 5–8.
2. Баранов А.А. Здоровье детей России: научные и организационные приоритеты: пятый конгресс педиатров // Педиатрия. — 1999. — № 3. — С. 4–6.
3. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Здоровье детей на пороге 21 века: пути решения проблемы // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 18. — С. 737–738.
4. Здравоохранение в России 2005 г. — Статистика России, Росстат, 2006. — С. 390.
5. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г.). Министерство здравоохранения РФ. — М., 2003. — С. 60.

Клинические рекомендации

От редакции:

Уважаемые читатели! Союз педиатров России выпустил в свет новое издание рекомендаций по аллергологии и иммунологии. Книга призвана проинформировать педиатров о новых лекарственных средствах для лечения бронхиальной астмы, atopического дерматита, аллергического ринита. Особое внимание уделено проблеме вакцинации, представлены новые препараты для специфической иммунопрофилактики, освещены также возможности вакцинации детей с иммунодефицитными состояниями. В этой рубрике мы представляем вашему вниманию одну из глав новой книги.

Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина, Н.И. Ильина, Л.С. Намазова, Л.М. Огородова, И.В. Сидоренко, Г.И. Смирнова, Б.А. Черняк

Аллергический ринит

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аллергический ринит — IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, проявляющееся комплексом симптомов в виде чихания, зуда, ринореи и заложенности носа.

МКБ-10: J30.1 — Аллергический ринит, вызванный пылью растений; **J30.2** — Другие сезонные аллергические риниты; **J30.3** — Другие аллергические риниты; **J30.4** — Аллергический ринит неуточненный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аллергический ринит — широко распространенное заболевание. Частота симптомов аллергического ринита в Российской Федерации составляет 18–38%. В США аллергическим ринитом страдают 20–40 млн людей, распространенность заболевания среди детского населения достигает 40%. Чаще болеют мальчики. В возрастной группе до 5 лет распространенность аллергического ринита наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичную профилактику проводят в первую очередь у детей из группы риска (с отягощенной наследственностью по atopическим заболеваниям). Первичная профилактика включает в себя следующие мероприятия.

- ◆ Соблюдение беременной рациональной диеты. При наличии у нее аллергических реакций из диеты исключают высокоаллергенные продукты.
- ◆ Устранение профессиональных вредностей с первого месяца беременности.
- ◆ Прием ЛС только по строгим показаниям.
- ◆ Прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка.
- ◆ Естественное вскармливание — важнейшее направление в профилактике реализации atopической предрасположенности, которое необходимо сохранить как минимум до 4–6-го месяца жизни. Целесообразно исключение из рациона ребенка цельного коровьего молока. Не рекомендуют введение прикорма до 4 мес.
- ◆ Элиминационные процедуры (см. ниже раздел «Лечение»).

Вторичная профилактика направлена на предотвращение манифестации аллергического ринита у сенсибилизированных детей и включает следующие мероприятия.

- ◆ Контроль за состоянием окружающей среды.
- ◆ Превентивную терапию антигистаминными препаратами.
- ◆ Аллергенспецифическую иммунотерапию.
- ◆ Профилактику респираторных инфекций как триггеров аллергии.
- ◆ Образовательные программы.

Основная цель **третичной профилактики** — предупреждение тяжелого течения аллергического ринита. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных ЛС, а также элиминацией аллергенов. Рекомендуется проводить превентивную терапию интраназальными глюкокортикостероидами за месяц до предполагаемого сезона цветения (у детей с 12 летнего возраста).

СКРИНИНГ

В рутинном порядке скрининг не проводят.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают острый эпизодический, сезонный и персистирующий аллергический ринит.

- ◆ Эпизодический контакт с ингаляционными аллергенами (например, белком слюны кошки, белком мочи крыс, продуктами жизнедеятельности клещей домашней пыли) может провоцировать острые симптомы аллергии, которые расценивают как **острый эпизодический аллергический ринит**.
 - ◆ **Сезонный аллергический ринит**: симптоматика возникает во время цветения растений (деревьев и трав), выделяющих причинные аллергены.
 - ◆ **При круглогодичном аллергическом рините** симптомы отмечают более чем 2 ч в день или не менее 9 мес в год^А. Персистирующий аллергический ринит обычно развивается при сенсибилизации к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли, тараканы, перхоть животных). Согласно Согласительному документу Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии EAACI «ARIA» (Allergic rhinitis and its impact on asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму), принята концепция «единая дыхательная система, единое заболевание».
- Новая классификация аллергических ринитов основана на определении длительности их симптомов и базируется на субъективной оценке влияния аллергических ринитов на качество жизни больных.

При этом выделяют:

◆ **Интерmittирующий (сезонный, острый, случайный) АР** (симптомы < 4 дней в неделю или < 4 недель) и

◆ **Персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) АР** (симптомы ≥ 4 дней в неделю или ≥ 4 недель). (Помните! Персистирующий характер течения может встречаться и при сезонном аллергическом рините!) По тяжести аллергический ринит делят на:

◆ **Легкий** (нормальный сон; нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; нормальная профессиональная деятельность или учеба в школе; отсутствие мучительных симптомов) и

◆ **Средне-тяжелый/тяжелый АР** (при наличии мучительных симптомов, приводящих к появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна; нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха; нарушения профессиональной деятельности или учебы в школе).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз аллергического ринита устанавливают на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов и выявления причинно-значимых аллергенов (при кожном тестировании или определении титра аллерген-специфических АТ класса IgE *in vitro* в случае невозможности проведения кожных проб).

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие аллергических болезней у родственников, характер, частоту, продолжительность, тяжесть симптомов, наличие/отсутствие сезонности, ответ на терапию, наличие у пациента других аллергических заболеваний, провоцирующие факторы. Необходимо проведение риноскопии (осмотр носовых ходов, слизистой оболочки полости носа, секрета, носовых раковин и перегородки). У больных с аллергическим ринитом слизистая оболочка обычно бледная, цианотично-серая, отечная. Характер секрета слизистый и водянистый. При хроническом или тяжелом остром аллергическом рините обнаруживают поперечную складку на спинке носа, образующуюся у детей в результате «аллергического салюта» (потирание кончика носа). Хроническая назальная обструкция приводит к формированию характерного «аллергического лица» (темные круги под глазами, нарушение развития лицевого черепа, включающее неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров).

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кожное тестирование и аллергосорбентный тест применяют для дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического ринита; эти методы также позволяют определить наличие причинно-значимых аллергенов.

Кожное тестирование

Правильно выполненное кожное тестирование позволяет оценить наличие IgE-АТ *in vivo*; исследование показано следующим группам пациентов:

◆ С плохо контролируемыми симптомами (персистирующие назальные симптомы и/или неадекватный клинический ответ на интраназальные ГКС).

◆ С неуточненным диагнозом, основанным на данных анамнеза и физикального обследования.

◆ С сопутствующей персистирующей БА и/или рецидивирующим синуситом или отитом.

Кожное тестирование — быстрый, безопасный и недорогой метод исследования, подтверждающий наличие IgE-АТ. При постановке кожных проб с бытовыми, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами реакцию оценивают через 20 мин по размерам папулы и гиперемии. За 7–10 дней до постановки кожных проб следует отменить антигистаминные препараты. Кожное тестирование должен проводить специально обученный медицинский персонал. Конкретный набор аллергенов для тестирования варьирует в зависимости от предполагаемой чувствительности к аллергенам и географической зоны.

Иммуноаллергосорбентный тест

Иммуноаллергосорбентный тест — менее чувствительный и более дорогостоящий (по сравнению с кожными пробами) метод обнаружения специфических IgE-АТ в сыворотке крови. У 25% больных с положительными кожными пробами результаты аллергосорбентного теста отрицательны. Учитывая это, данный метод имеет ограниченное применение в диагностике аллергического ринита. Отменять антигистаминные препараты перед проведением исследования не нужно^А.

Дополнительные методы исследования (не рекомендуются для рутинного применения)

◆ Цитологическое исследование мазков из полости носа — доступный и недорогой метод, предназначенный для выявления эозинофилов (проводят при обострении заболевания). Практическое применение метода ограничено, так как появление эозинофилов в назальном секрете возможно при других заболеваниях (БА, полипы носа в сочетании с БА или без нее, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом).

◆ Определение содержания эозинофилов и концентрации IgE в крови имеют низкую диагностическую значимость.

◆ Провокационные пробы с аллергенами в детской клинической практике имеют ограниченное применение, выполняются только специалистами (аллергологами) в специализированных медицинских учреждениях аллергологического профиля.

◆ Рентгенографию (компьютерную томографию) околоносовых пазух проводят при подозрении на синусит.

◆ Эндоскопическое исследование носовой полости/носоглотки после консультации ЛОР-врача проводят для исключения других причин затруднения носового дыхания (наличие инородного тела, искривления носовой перегородки и др.).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

◆ Острый инфекционный ринит при ОРВИ проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханьем. Назальные симптомы преобладают на 2–3-й день и угасают к 5-му дню заболевания. Симптомы, сохраняющиеся более 2 нед, могут свидетельствовать о наличии аллергического ринита.

♦ Вазомоторный (идиопатический) ринит — одна из наиболее распространенных форм неаллергических ринитов. Характерна постоянная заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и при резких запахах. Существует гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей для которого характерны незначительный зуд носа, чихание, головные боли, аносмия, синуситы. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, также не характерна сенсibilизация к аллергенам. При риноскопии, в отличие от аллергического ринита, для которого характерны цианоз, бледность, отек слизистой оболочки, выявляют ее гиперемию, вязкий секрет (табл. 1).

♦ Медикаментозный ринит — результат длительного применения сосудосуживающих назальных препаратов, а также вдыхания кокаина. Отмечают постоянную назальную обструкцию, при риноскопии слизистая оболочка ярко-красного цвета. Характерен положительный ответ на терапию интраназальными ГКС, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание.

♦ Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием положительного аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного тестирования. Отмечают персистирующие симптомы, слабо выраженное чихание и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами, хороший эффект при применении интраназальных ГКС^А.

♦ Односторонний ринит предполагает наличие назальной обструкции в результате инородного тела, опухоли, полипов носа, которые возможны при неаллергическом рините с эозинофильным синдромом, хроническом бактериальном синусите, аллергическом грибковом синусите, аспериновой астме, муковисцидозе и синдроме неподвижности ресничек эпителия. Одностороннее поражение или полипы носа для неосложненного аллергического ринита не характерны.

♦ Назальные симптомы характерны для некоторых системных заболеваний, в частности для гранулематоза Вегенера, который проявляется постоянной ринореей, наличием гнойного/геморрагического отделяемого, язвами в полости рта и/или носа, полиартралгией, миалгией, болями в области околоносовых пазух.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Основная цель терапии — облегчение симптомов болезни. Комплекс терапевтических мероприятий включает элиминацию аллергенов, лекарственную терапию, специфическую иммунотерапию и обучение пациентов.

Показания к госпитализации

Лечение аллергического ринита проводят в амбулаторных условиях.

Элиминация аллергенов (уменьшение контактов с причинно-значимыми аллергенами — основная цель немедикаментозной терапии)

Лечение аллергического ринита начинают с выявления возможных причинно-значимых аллергенов, после

Таблица 1. Дифференциальная диагностика аллергического и вазомоторного ринита

Клинические критерии	Аллергический ринит	Вазомоторный ринит
Особенности анамнеза	Начинается с раннего детства	Начинается в старшем возрасте
Контакт с причинно-значимым аллергеном	Пыльца растений, домашняя пыль и др.	Аллерген не выявляют
Сезонность заболевания	Может носить сезонный характер	Сезонность нехарактерна
Эффект элиминации	Присутствует	Отсутствует
Другие аллергические заболевания	Часто присутствуют	Отсутствуют
Наследственная предрасположенность	Часто присутствуют	Отсутствует
Другие критерии	Анатомические дефекты выявляют редко; сочетание с конъюнктивитом, БА, атопическим дерматитом, аллергической крапивницей	Развитию вазомоторного ринита часто предшествуют длительное применение сосудосуживающих капель, искривление или дефект носовой перегородки
Риноскопия	Слизистая оболочка бледно-розовая (вне обострения), цианотичная отечная (при обострении)	Слизистая оболочка синюшная, мраморная, пятна Воячека, гипертрофия слизистой оболочки
Кожные тесты	Положительные с причинно-значимыми аллергенами	Отрицательные
Содержание эозинофилов в крови	Часто повышено	Обычно нормальное
Концентрация общего IgE в крови	Повышена	В пределах нормы
Эффект применения антигистаминных препаратов/местных ГКС	Выраженный положительный	Отсутствует или менее выражен (ГКС могут быть эффективными при этом заболевании)

элиминации которых в большинстве случаев симптомы ринита уменьшаются.

Выделяют следующие основные группы аллергенов, вызывающих аллергический ринит.

- ◆ Группа пыльцевых аллергенов (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав).
 - В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуют держать закрытыми окна и двери в помещении и автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыльцы с тела и предупреждения загрязнения белья.
- ◆ Споры плесневых грибов.
 - При аллергии на споры плесневых грибов рекомендуют часто убирать помещения, в которых возможен рост плесени, тщательно очищать увлажнители воздуха, вытяжки для удаления пара, применять фунгициды, поддерживать относительную влажность в помещении менее 40%.
- ◆ Клещи домашней пыли, насекомые (тараканы, моль и блохи). В наибольшей концентрации аллергены клещей домашней пыли обнаруживают в коврах, матрацах, подушках, мягкой мебели, одежде (преимущественно в детской), мягких игрушках. Экскременты клещей являются основным аллергеном в составе домашней пыли. Элиминационные мероприятия следующие:
 - Ковровые покрытия заменяют на легко моющиеся, предпочтение отдают деревянной и кожаной мебели.
 - Постельные принадлежности стирают в горячей воде (не менее 60°C), не реже 1 раза в неделю.
 - Использование специальных противоклещевых постельных принадлежностей, чехлов на матрацах, не пропускающих аллергены, способствует уменьшению концентрации клещей домашней пыли, но не приводит к значительному снижению симптомов аллергического ринита^А.
 - Относительную влажность в квартире поддерживают на уровне не выше 40%.
 - Использование очистителей воздуха неэффективно для удаления клещевых аллергенов.
 - Используют пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборниками с толстыми стенками.
 - Для уничтожения клещей используют специальные химические препараты — акарициды (например, для ковровых покрытий — раствор, содержащий бензил бензоат, для мягкой мебели — 3% раствор танниновой кислоты). Акарициды эффективны при их регулярном применении.
 - Для удаления тараканов рекомендуют обработку инсектицидами специально обученным персоналом.

◆ Аллергены животных. Элиминационные мероприятия следующие.

- Избавиться от домашних животных^А.
- При невозможности удаления исключить нахождение животного в спальне ребенка.
- Ежедневное купание животного способствует уменьшению количества аллергенов, но польза от данного мероприятия остается сомнительной.
- Использование HEPA-фильтров уменьшает количество аллергенов в помещении, но менее эффективно, чем удаление животного.
- Клинического улучшения следует ожидать через длительное время (недели) после элиминации аллергенов.
- ◆ Пищевые аллергены могут вызывать ринорею у детей раннего возраста.

Лекарственная терапия

Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптоматики, начинают лекарственную терапию^А.

Противовоспалительные препараты

Местные (интраназальные) ГКС — препараты выбора в лечении аллергического ринита; они эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея и заложенность носа. Интраназальные ГКС благодаря выраженному противовоспалительному эффекту более эффективны, чем интраназальные кромоны и системные антигистаминные препараты. Клиническое начало действия интраназальных ГКС приходится на 2–3-й день лечения, максимальный эффект развивается ко 2–3-й неделе и сохраняется на протяжении всего курса лечения. Для достижения контроля над заболеванием рекомендуют их регулярное и продолжительное применение. Современные интраназальные ГКС, такие как мометазон и флутиказон, предпочтительны для применения в педиатрической практике. Они адекватно контролируют симптомы аллергического ринита и хорошо переносятся. К преимуществам этих препаратов относится возможность их применения 1 раз в сутки и минимальная системная абсорбция (< 0,1 и 2% соответственно). Побочные эффекты возникают в 5–10% случаев, среди местных эффектов наиболее распространены чихание, жжение, раздражение слизистой оболочки носовой полости, которые обычно выражены минимально и не требуют отмены препарата. В редких случаях при неправильном применении интраназальных ГКС (распылении на область перегородки носа) может произойти перфорация носовой перегородки (табл. 2). В многочисленных

Таблица 2. Эффект различных групп ЛС на отдельные симптомы аллергического ринита

	Чихание	Выделения из носа	Зуд в носу	Заложенность носа
Антигистаминные препараты	+++	++	+++	+/-
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	++
Кромоны	+	+	+	+/-
Деконгестанты	–	–	–	+++

ЭРИУС®

Дезлоратадин

ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА ПРОТИВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КРАПИВНИЦЫ*



Для
пациентов с
аллергическим
ринитом или
крапивницей

ЭРИУС - тройной контроль*

АНТИГИСТАМИННЫЙ
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

ЭРИУС®
Дезлоратадин



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Таблетки, покрытые оболочкой содержат 5 мг дезлоратадина. В 1 мл сиропа — 0,5 мг дезлоратадина.

Неседативный антигистаминный препарат, блокатор H-1 гистаминовых рецепторов, ингибирует ИЛ 4, 6, 8, 13, RANTES, простагландин D₂, лейкотриен C₄ и др. провоспалительные медиаторы, обладает противоаллергическим, противовоспалительным, противозудным и противозаксудативным действием. Активный метаболит лоратадина. Начинает действовать через 30 мин., продолжительность действия составляет 24 часа. Период полувыведения составляет 27 часов.

Показания к применению: сезонный и круглогодичный аллергический риниты, хроническая идиопатическая крапивница.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата или лоратадину, беременность или лактация, детский возраст до 1 года. Для взрослых и детей от 1 года может применяться ЭРИУС® сироп.

У детей от 1 года до 12 лет применяется только ЭРИУС® сироп. С осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности.

Дозы: детям от 1 до 5 лет 1,25 мг/сут (2,5 мл сиропа), детям от 6 до 11 лет — 2,5 мг/сут (5 мл сиропа), взрослым и подросткам с 12 лет по 1 таблетке (5 мг) или 10 мл сиропа (5 мг) 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Побочное действие: редко утомляемость, сухость во рту, головная боль; очень редко — тахикардия, сердцебиение, повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина, аллергические реакции. Частота возникновения сонливости не отличается от группы плацебо.

Взаимодействие: клинически значимых взаимодействий не выявлено. Не усиливает действия алкоголя на ЦНС. В рекомендованной дозе не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

* хроническая или идиопатическая крапивница

 **Schering-Plough**

Шеринг-Плау Централ Ист АГ. Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94

исследованиях у детей показано, что применение современных интраназальных ГКС (мометазон, флутиказон) в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему^А. Доказано, что мометазон не оказывает побочных системных эффектов даже при длительном (1 год) применении. Учитывая данные отдельных клинических исследований, свидетельствующие о задержке роста детей 3–9 лет при применении беклометазона и задержке роста нижних конечностей у детей при применении будесонида, данные стероиды нежелательно применять в педиатрической практике.

Доказано профилактическое действие мометазона на течение сезонного аллергического ринита. При применении препарата в терапевтической дозировке за месяц до предполагаемого цветения количество дней, свободных от аллергических проявлений, значительно увеличивается.

Для повышения эффективности интраназальных ГКС рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств.

♦ Мометазон применяют у детей с 2-летнего возраста, назначают по 1 инсуффляции (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки.

♦ Флутиказон разрешен к применению у детей с 4 лет, назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа.

♦ Беклометазон разрешен к применению с 6 лет, назначают по 1–2 ингаляции (50–100 мкг) 2–4 раза в сутки в зависимости от возраста.

♦ Будесонид разрешен к применению у детей с 6 лет, назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 200 мкг.

Мометазон (Назонекс) имеет оптимальный профиль эффективности/безопасность в классе интраназальных кортикостероидов. Благодаря своим фармакологическим свойствам, наиболее высокой липофильности и конечной вязкости мометазона фураат быстро проникает в слизистую полости носа, практически не стекает по задней стенке глотки и оказывает максимальное действие в очаге воспаления. Это обуславливает высокую местную противовоспалительную активность и системную безопасность препарата. По данным сравнительного рандомизированного исследования, мометазон был более эффективен в отношении устранения заложенности носа и ринореи при продолжительном лечении круглогодичного аллергического ринита, чем флутиказон. Мометазон имеет наименьшую и клинически незначимую биодоступность менее 0,1%.

Системные ГКС (перорально или парентерально) уменьшают выраженность симптомов аллергического ринита, но, учитывая возможность развития системных побочных эффектов, их применение в лечение аллергического ринита у детей весьма ограничено.

Антигистаминные препараты второго поколения являются базовой терапией аллергического ринита вне зависимости от степени его тяжести. Это связано с тем, что аллергический ринит является системным заболеванием, которое часто ассоциируется с другими проявлениями аллергии — бронхиальной астмой/ гиперреактивностью бронхов, крапивницей, атопическим

дерматитом. Кроме того, в клинических исследованиях показано, что при средне-тяжелой и тяжелой форме заболевания монотерапия интраназальными ГКС не всегда достаточно эффективна (в дополнительном назначении антигистаминных препаратов нуждается более 50% пациентов).

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы аллергического ринита, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Возможность развития тахифилаксии при приеме антигистаминных препаратов второго поколения отсутствует.

Антигистаминные препараты первого поколения (хлоропирамин, мебгидролин, клемастин) в лечении аллергического ринита применяют редко из-за наличия выраженного седативного и антихолинергического побочных эффектов. Антигистаминные препараты 1 поколения нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память и способность к обучению.

Антигистаминные препараты второго поколения, такие как дезлоратадин, лоратадин и фексофенадин, не проникают через гематоэнцефалический барьер и в терапевтических дозах не обладают седативным эффектом, не влияют на концентрацию внимания, память и способность к обучению.

Цетиризин и левоцетиризин проходят через гематоэнцефалический барьер в меньшей степени, чем антигистаминные препараты 1 поколения, в терапевтических дозах могут вызывать седацию (в 15% и 5–6% случаев, соответственно).

♦ Дезлоратадин применяют у детей с 1 до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.

♦ Лоратадин применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.

♦ Цетиризин детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг один раз в день в виде капли, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.

♦ Фексофенадин применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки. Дезлоратадин — наиболее изученный антигистаминный препарат у пациентов с аллергическим ринитом, единственный в группе, имеющий уровень доказательств 1а. Во всех многочисленных клинических исследованиях дезлоратадин продемонстрировал высокую эффективность в отношении всех симптомов аллергического ринита, в том числе заложенности носа, а также сопутствующих глазных и бронхальных симптомов (у больных с сопутствующим аллергическим конъюнктивитом и астмой).

В отношении уменьшения выраженности симптомов аллергического ринита антигистаминные препараты менее эффективны, чем интраназальные ГКС, и сопоставимы с кромоном или даже превосходят их. При легком аллергическом рините антигистаминные препараты 2 поколения могут использоваться в качестве моноте-

рапии. При средне-тяжелом и тяжелом аллергическом рините оправдано добавление к терапии интраназальными ГКС антигистаминных препаратов 2 поколения. Интраназальные антигистаминные препараты (азеластин) эффективны при лечении сезонного и круглогодичного аллергического ринита. При их применении возможны жжение в носу, горький и металлический привкус во рту. Азеластин применяют у детей старше 5 лет в форме назального спрея по 1 инсuffляции 2 раза в день.

Кромоны

Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем интраназальные ГКС, но более эффективна, чем плацебо, в лечении аллергического ринита. Препарат применяют у детей с аллергическим ринитом легкого течения в форме назальных спреев по 1–2 инсuffляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Кромоглициевая кислота — препарат первого выбора у детей до 3 лет, второго выбора — у детей старше 3 лет. Наиболее эффективно профилактическое применение препарата (перед контактом с аллергенами). Побочные эффекты выражены минимально.

Комбинированная терапия

Для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания или при неэффективности начальной терапии возможно назначение комбинированной терапии, которая может включать интраназальные ГКС и антигистаминные препараты 2 поколения или кромоглициевую кислоту. Комбинированная терапия антигистаминными препаратами второго поколения и интраназальными глюкокортикостероидами способствует достижению эффекта при использовании более низких доз стероидов.

Препараты для облегчения симптомов

Деконгестанты

Интраназальные сосудосуживающие препараты (нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин) для лечения аллергического ринита у детей не рекомендуется применять более 3–7 дней в связи риском развития системных побочных эффектов и тахифилаксии, которая проявляется рикошетным отеком слизистой оболочки носа. При длительном применении препаратов этой группы развивается медикаментозный ринит. Допустимо применение сосудосуживающих препаратов у больных с выраженной заложенностью носа перед назначением интраназальных ГКС в течение не более 1 нед.

Увлажняющие средства

Данная группа препаратов способствует увлажнению и очищению слизистой оболочки носа.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Этот метод лечения заключается в введении возрастающих доз аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность. Применяют для лечения аллергического ринита, связанного с гиперчувствительностью к пыльце растений и к клещам домашней пыли^A, а также, но с меньшим эффектом, при сенсibilизации к аллергенам животных и плесени. Аллергенспецифичес-

кую иммунотерапию проводят при неэффективности элиминационных мероприятий и медикаментозной терапии или при наличии нежелательных побочных эффектов от используемых препаратов. Применяют у детей старше 5 лет. Продолжительность лечения составляет от 3 до 5 лет. Аллергенспецифическую иммунотерапию проводят по индивидуально составленной схеме, под контролем врача-аллерголога. Пациенты, получающие аллерген парентерально, должны находиться под наблюдением врача в течение 30–60 мин после инъекции (возможное время развития побочных реакций).

Другие виды терапии

Хирургическое лечение

Показания:

- необратимые формы гипертрофии носовых раковин, развившиеся на фоне аллергического ринита;
- истинная гиперплазия глоточной миндалины, существенно нарушающая носовое дыхание и/или сопровождающаяся нарушением слуха;
- аномалии внутриносовой анатомии;
- патология придаточных пазух носа, которая не может быть устранена иным путем.

Обучение пациента

- ◆ Предоставление подробной информации об элиминационных мероприятиях.
- ◆ Ознакомление с современными методами терапии и возможными побочными эффектами.
- ◆ Ознакомление с различными мерами профилактики обострений аллергического ринита (предсезонная профилактика, перед предполагаемым контактом с аллергеном).
- ◆ Проведение алергошкол, предоставление методических материалов и пособий.

Тактика дальнейшего ведения

Кратность наблюдения больного с аллергическим ринитом:

- педиатр: при обострении по клиническим показаниям, в основном 1 раз в 5–7 дней; вне обострения — 1 раз в 6 месяцев;
- алерголог: вне обострения — 1 раз в 3–6 месяцев.

Показания к консультации других специалистов

Пациента следует направить к специалисту (аллерголог, ЛОР-врач) в следующих случаях.

- ◆ Неэффективность пероральной/интраназальной лекарственной терапии.
- ◆ Среднетяжелые и тяжелые персистирующие симптомы.
- ◆ Необходимость проведения кожного тестирования/радиоаллергосорбентного теста для идентификации причинно-значимых аллергенов с целью выполнения элиминационных мероприятий и решения вопроса о проведении аллергенспецифической иммунотерапии.
- ◆ Наличие сопутствующих заболеваний, таких как атопический дерматит, БА, хронический/рецидивирующий риносинусит.
- ◆ Любые тяжелые аллергические реакции, вызывающие беспокойство ребенка и родителей.

В практику педиатра

А.А. Алексеева, Е.А. Вишнева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности применения пробиотических препаратов у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О НОВЫХ АСПЕКТАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ПРОДЕМОНСТРИРОВАНО УМЕНЬШЕНИЕ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НОСОГЛОТКИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПРОБИОТИКОВ. ПРИВОДЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРОМ ДАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ УСПЕШНО ПРИМЕНЯЛИСЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АНТИБИОТИКАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ЛАКТОБАКТЕРИИ, БИФИДОБАКТЕРИИ, ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна,
врач-аллерголог отделения
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 16.05.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

88

В настоящее время во всем мире достаточно широко распространено профилактическое и терапевтическое применение пробиотиков. Основоположником концепции пробиотиков является И.И. Мечников, который еще в начале XX века предложил практическое использование микробных культур-антагонистов для борьбы с болезнетворными бактериями, причем способ применения был очень прост — употреблять простоквашу, обогащенную культурой *Lactobacillus bulgaricus*, для профилактики различных заболеваний [1].

В России отмечается приверженность к использованию пробиотиков при самых различных состояниях, однако доказательной базы для такого широкого применения данной группы лекарственных средств длительное время было недостаточно. Только с конца 1990-х гг. (преимущественно с 1998 г.) в США стали появляться публикации результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых эффективность пробиотиков оценивалась с позиций доказательной медицины. Ряд исследований посвящен применению пробиотиков для профилактики различных состояний, в первую очередь инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, а также антибиотикассоциированной диареи и аллергических заболеваний [2].

Впервые термин «пробиотик» был предложен в 1965 г. Lilly D.M. и Stilwell R.H., он означал «вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других» [3]. В 1989 г. Фуллер дал определение термина «пробиотик» как пищевой добавки из живых бактерий, способствующей восстановлению баланса кишечной микрофлоры [4]. Позже ООН определила пробиотики как «живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью человека» [5]. Однако сейчас используется более точное определение: «пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [6]. Данный термин в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок (БАД), содержащих штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека или микробные метаболиты, благотворно влияющие на человеческий организм. Основные пробиотики — это микроорганизмы: продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека [2].

A.A. Alekseyeva, Ye.A. Vishniova

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

Opportunities for application of the probiotic medications among children

THE ARTICLE PROVIDES THE DATA ON THE NEW APPLICATION AND EFFECTIVENESS ASPECTS OF THE PROBIOTICS FROM THE VIEWPOINT OF THE EVIDENCE-BASED MEDICINE. IT DEMONSTRATED THE DECREASE OF THE CHRONIC NASOPHARYNX PATHOLOGY BACKSETS IN THE EVENT OF PROBIOTIC PRESCRIPTIONS. THE AUTHORS HIGHLIGHT THE RESULTS OF THE RESEARCH, IN WHICH THE GIVEN MEDICATIONS WERE SUCCESSFUL APPLIED TO PREVENT THE ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA AMONG THE CHILDREN, SUFFERING FROM THE RESPIRATORY DISEASES.

KEY WORDS: PROBIOTICS, LACTOBACILLUS, BIFIDOBACTERIUM, INTESTINAL DYSBIOSIS, CHILDREN.

Среди пробиотиков были изучены бактерии рода *Lactobacillus* и отмечена их эффективность в стимуляции иммунной системы [7]. Последующие исследования подтвердили тесную связь между здоровьем человека, состоянием его кишечной микрофлоры и иммунитетом. В последнее время интерес к проблеме применения пробиотиков в клинической практике значительно усилился. Наблюдения показывают, что разные штаммы пробиотиков, входящие в состав биотерапевтических препаратов, могут изменять не только состав, но и функцию микрофлоры толстой кишки. Доказано регулирующее влияние штаммов бифидо- и лактофлоры на водно-солевой обмен, метаболизм углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, стероидов и других физиологически активных соединений. Пробиотики обладают морфокинетическим действием, участвуют в регуляции желчных кислот, обеспечивают колонизационную резистентность и предотвращают транслокацию патогенов. Кроме того, они стимулируют синтез эндогенного интерферона, принимают участие в иммуногенезе (регулируют продукцию цитокинов, функциональную активность фагоцитирующих клеток, НК лимфоцитов, стимулируют синтез иммуноглобулинов), а также в репаративных процессах в различных биотопах организма. Таким образом, бактериальные клетки пробиотика можно рассматривать как биокатализаторы многих жизненно важных процессов в организме человека.

Полученные результаты многочисленных исследований явились предпосылкой для разработки огромного арсенала препаратов и продуктов пробиотического ряда, используемых в профилактике и лечении ряда заболеваний, ассоциированных с микробиологическими нарушениями. В настоящее время ассортимент средств восстановления микрофлоры представлен пробиотиками на основе живых клеток молочнокислых бактерий, препаратами инaktivированных клеток пробиотической флоры, продуктами метаболизма или стимуляторами роста физиологических бактерий (пребиотиками), а также синбиотиками — комбинированными препаратами, содержащими пробиотики и пребиотики. Клиницисты располагают огромным арсеналом современных фармакологических препаратов, содержащих как представителей только одного вида бактерий (монопобиотики), так и ассоциацию штаммов нескольких видов микроорганизмов (ассоциированные или поликомпонентные пробиотики). Широко применяются и комбинированные пробиотики. В практику внедряются биопрепараты в различных формах: таблетках, ректальных и вагинальных свечах (перспективны мази, кремы, инъекционные формы пробиотиков). Создаются биологические формы препаратов в комплексировании с интерфероном, иммуноглобулинами, витаминами. Дальнейшие исследования направлены на создание биопрепаратов нового поколения на основе микробных метаболитов и продуктов дезинтеграции микробных клеток, содержащих генно-инженерные штаммы [10].

Назначение их в различных клинических ситуациях должно осуществляться с учетом новейших сведений об их эффективности и безопасности (с позиций доказательной медицины). Необоснованное, неконтролируемое применение биопрепаратов, как и введение в их состав представителей условно-патогенной микрофлоры, способно привести к нежелательным последствиям, которые не уступают по степени отрицательного воздействия на здоровье человека неадекватному применению антибиотиков [8, 9]. Обнадеживающие результаты и перспективы применения пробиотиков в клинической медицине определяют приоритетность финансирования научных исследований в этой области. Необходимо продолжать изучение закономерностей взаимоотношений человека с собственной микрофлорой, четко обозначить границы применения бактериологических препаратов.

К бактериальным биологическим препаратам отработаны определенные требования, которые сводятся к следующему: микроорганизмы должны проявлять положительный эффект на организм хозяина; при длительном использовании — не оказывать побочных эффектов; должны сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта.

Основное назначение бифидосодержащих препаратов — обеспечение быстрой нормализации микрофлоры кишечника. Учитывая, что бифидобактерии составляют основную часть микробиоты кишечника, основным способом коррекции их дефицита является терапия различными препаратами, содержащими бифидобактерии. Исследование биологических свойств бактерий рода *Bifidobacterium* показало, что всем им свойственен полиморфизм, они строгие анаэробы, являются сахаролитическими микробами, продуцируют широкий спектр органических кислот и многоатомных спиртов. Сложный состав продуктов метаболизма кислотообразующих бактерий в кишечнике служит фактором регуляции биоценоза и морфофункционального состояния слизистой оболочки, и опосредованно — моторно-эвакуаторных функций желудочно-кишечного тракта.

Важно отметить, что из большого ассортимента лишь незначительная часть биопрепаратов соответствует требованиям Европейской фармакопеи. К последним относится препарат Бифиформ, который содержит не менее 10^7 *Bifidobacterium longum*, а также 10^7 *Enterococcus faecium*. Бифидобактерии наряду с другими представителями нормальной кишечной микрофлоры регулируют многочисленные функции организма. В процессе жизнедеятельности они образуют органические кислоты, что приводит к установлению нормальной среды для кишечника, препятствуют размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника. Также бифидобактерии обладают выраженным микробным антагонизмом, регулируют определенный количественный и качественный состав нормальной кишечной флоры, сдерживают рост и размножение патогенных и условно-патогенных микробов в ки-

Таблица. Основные микроорганизмы-пробиотики

Штаммы <i>Lactobacillus</i>	Штаммы <i>Bifidobacterium</i>	Другие микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. crispatum</i> , <i>L. delbrueckii</i> подтип <i>bulgaricus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. Johnsonii</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i>	<i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle, <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> *, <i>Bacillus subtilis</i> *, <i>Bacillus cereus</i> *, <i>Enterococcus faecium</i>

Примечание:

* — пробиотическая активность точно не установлена.

шечнике, что является важным фактом защиты организма, особенно в раннем возрасте. Бифидобактерии принимают активное участие в пищеварении и всасывании. Они способствуют процессу ферментативного переваривания пищи, так как усиливают гидролиз белков, сбрасывают углеводы, омывают жиры, растворяют клетчатку, стимулируют перистальтику кишечника. Бифидобактерии несут витаминобразующую функцию. Они участвуют в синтезе и всасывании витаминов группы В, витамина К, фолиевой и никотиновой кислот, способствуют синтезу незаменимых аминокислот, лучшему усвоению солей кальция, витамина D. Кроме того, эти бактерии обладают антианемическим, антирахитическим и антиаллергическим действием [10, 11]. Важной функцией бифидобактерий является их участие в формировании иммунологической реактивности организма (укрепляют иммунитет). Бифидобактерии стимулируют лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, повышают активность лизоцима и способствуют уменьшению проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов патогенных и условно-патогенных организмов.

Нетоксичный молочнокислый энтерококк (*Enterococcus faecium*) осуществляет метаболизм бродильного типа, ферментирует разнообразные углеводы с образованием в основном молочной кислоты, но не газа, препятствуя развитию метеоризма.

Капсула пробиотического препарата покрыта энтеросолюбилой оболочкой, благодаря чему бактерии «защищены» от повреждающего действия желудочного сока; в состав капсулярной оболочки входит особая питательная среда, необходимая для роста и размножения молочнокислых бактерий. Изучено влияние данного препарата на микробиocenоз кишечника у больных с гастродуоденальной патологией, с синдромом нарушенного кишечного всасывания наследственного или приобретенного генеза (муковисцидоз, целиакия, хронический энтерит, дерматоинтестинальная форма аллергии), острыми кишечными инфекциями [12–14]. Анализ динамики клинических симптомов показал, что препарат оказался эффективным как в комплексной, так и в монотерапии при купировании основных клинических проявлений болезни [15]. В то же время, необходимо отметить отчетливый корректирующий эффект на качественный и количественный состав энтерофлоры организма. Установлено, что этот пробиотический препарат повышает сопротивляемость пищеварительной системы за счет иммуномодулирующего эффекта и активации антиэндоксинозных звеньев защиты. Положительное влияние увеличенных доз препарата на процессы купирования диареи, исчезновение болевого синдрома, метеоризма уже с первых дней применения и отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать этот пробиотический препарат к использованию с целью профилактики и лечения антибиотикассоциированной диареи [16].

Проведенные клинические испытания препарата с целью коррекции дисбактериоза кишечника у лиц с atopическими заболеваниями подтвердили его эффективность. Была достигнута быстрая нормализация стула, положительная весовая кривая, купирование метеоризма. Кроме того, отмечена стимуляция гуморального звена иммунитета в виде увеличения числа иммуноглобулина G и особенно иммуноглобулина M [12]. Препарат производится из натуральных компонентов, удобен в применении и не оказывает побочных эффектов даже у детей с поливалентной (пищевой и лекарственной) аллергией [17].

Докторами Одесского государственного медицинского университета (Н.Л. Аряев, Ю.Г. Циунчик) проводились исследования назначения пробиотического препарата Бифиформ при различных заболеваниях, в частности у детей, страдаю-

щих острой патологией респираторной системы на фоне применения антибактериальной терапии. Наиболее частыми нозологическими формами были острая пневмония (16 детей, или 44,4%) и острый бронхит (12 больных, или 33,3%), реже выявлялось обострение хронического бронхита (8 пациентов, или 22,2%). Этиотропная терапия назначалась в виде антибиотиков широкого спектра действия в возрастных дозировках. До начала лечения у всех больных отмечалось отсутствие диспепсических проявлений, диарейного и абдоминального болевого синдромов. На фоне приема пробиотического препарата у детей с острой патологией респираторного тракта, получающих антибактериальную терапию, по сравнению с контрольной группой отмечено отсутствие клинических проявлений антибиотикассоциированной диареи. У пациентов контрольной группы наблюдались нарушения частоты и консистенции стула, лихорадка, диспепсические расстройства. Лабораторные показатели функционального состояния кишечника у большинства больных были в пределах нормы. У 7 больных (41,2%) контрольной группы отмечены изменения копрограммы в виде появления слизи, признаков воспаления. В ходе мониторинга нежелательных явлений побочное действие препарата в виде аллергических реакций, случаев индивидуальной непереносимости зафиксировано не было. У одного ребенка 14 лет с острой внебольничной пневмонией, получавшего терапию амоксициллином с клавулановой кислотой в возрастной дозировке, было отмечено разжижение и учащение стула до 7 раз в течение 3 дней. Отмена антибактериального препарата и назначение другого антибиотика (цефоперазон) на фоне приема пробиотического препарата устранило нарушения со стороны ЖКТ, и пациент продолжил участие в исследовании. Бифиформ хорошо переносился детьми, отказов детей от приема препарата не было. На основании полученных данных исследователями были сделаны следующие выводы: указанный препарат предотвращает развитие антибиотикассоциированной диареи у детей с острой патологией респираторного тракта, получающих антибактериальную терапию; способствует поддержанию нормального микробного баланса кишечника на фоне антибиотикотерапии у детей с острой респираторной патологией; отличается хорошей индивидуальной переносимостью, низкой частотой развития побочных реакций и не препятствует формированию приверженности терапии [9].

Данный препарат имеет также специализированную форму (биологически активная добавка к пище) — Бифиформ Малыш (саше/порошки или жевательные таблетки с апельсиново-малиновым вкусом), разработанную специально для детей (может применяться с 1-го года), содержащую комбинацию полезных бактерий и витаминов. Входящие в его состав бактерии *Lactobacillus GG* (LGG) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) восстанавливают баланс нормальной микрофлоры кишечника, устраняя проявления кишечных расстройств. Витамины В₁ и В₆ способствуют нормальному росту и развитию организма ребенка, а также являются дополнительным фактором, обеспечивающим баланс нормальной кишечной микрофлоры. Известный факт, что в последние 20–30 лет как в нашей стране, так и за рубежом отмечается значительный рост аллергических заболеваний. Одним из них является пищевая аллергия, частота встречаемости которой среди детей раннего возраста колеблется от 15 до 40%. Вследствие поступления аллергена энтеральным путем у детей с данной патологией в аллергический процесс вовлекается пищеварительная система. Нарушение процессов пищеварения неизбежно приводит к изменению состава кишечной микрофлоры. Микроэкологическая система кишечника — открытый биоценоз, который характеризуется постоянством качественного и количественного

состава микроорганизмов, наличием сложных взаимодействий микробных ассоциаций между собой и с организмом хозяина. Кишечный биоценоз выполняет огромную роль в поддержании здоровья макроорганизма. Нарушение состава кишечной микрофлоры может приводить к развитию пищевой сенсибилизации и к усилению уже имеющихся проявлений пищевой аллергии посредством различных механизмов. Известно, что некоторые токсины бактерий условно-патогенной группы способствуют усилению проницаемости кишечного барьера для макромолекул [18]. Бактерии воздействуют на клетки-мишени аллергии как специфическим — IgE-опосредованным путем, так и неспецифическим — лектин-зависимым типом высвобождения гистамина. Активное вегетирование в просвете кишечника условно-патогенных бактерий может приводить к развитию бактериальной сенсибилизации. Таким образом, состояние кишечной микрофлоры так или иначе может влиять на течение пищевой аллергии. Возникает необходимость коррекции пробиотиками. За последние годы много работ посвящено роли пробиотиков в лечении atopических состояний. Было определено, что *Lactobacillus GG* (LGG) эффективны при профилактике ранней стадии atopических заболеваний у детей из группы риска, стимулируют выработку IgA-антител, способствуют толерантности к антигенам, поступающим перорально [19]. LGG снижают иммунологическую гиперчувствительность при пищевой аллергии и поддерживает иммунологическую толерантность к пищевым аллерге-

нам. Они снижают частоту формирования atopического дерматита у детей с высоким риском развития этой патологии; вырабатывают биоактивные пептиды, гидролизующие белок коровьего молока, и таким образом уменьшают аллергическое воспаление у людей с непереносимостью лактозы [20]. LGG снимают воспалительные реакции в ЖКТ здоровых и гиперчувствительных к молоку людей (Ruseler-van Embden J.G.H. et al., 1995 г.; Lee D.J. et al., 2000 г.). Выраженный лечебный эффект от *Lactobacillus GG* и *Bifidobacterium lactis BB-12* был продемонстрирован в двойном слепом исследовании, проведенном E. Isolauri и др. (2000). Смесь, содержащую культуру пробиотика, назначали 27 детям, страдающим atopической экземой; через 2 месяца после начала приема пробиотика отмечалось выраженное улучшение состояния кожи детей на фоне значительного уменьшения уровня эозинофильного протеина X в моче. Исследование, проведенное T. Pessi и др. (2000) показало, что назначение внутрь LGG в течение месяца детям с atopическим дерматитом приводило к улучшению клинической картины и повышению уровня противовоспалительного цитокина ИЛ 10 в сыворотке больных. Также было показано, что назначение пробиотиков LGG и *Bifidobacterium lactis BB-12* беременным и кормящим матерям значительно снижало риск развития у ребенка аллергического заболевания в течение первых 2 лет жизни. При этом у матерей, получавших пробиотики во время беременности и лактации, отмечалось увеличение уровня противовоспалитель-



для здорового пищеварения



БИФИФОРМ®

- Бифиформ — единственный комбинированный пробиотик с кишечнорастворимой капсулой
- Бифиформ не имеет противопоказаний и побочных эффектов
- Курсовая стоимость приема Бифиформа ниже, чем у других пробиотиков

Ferrøsan

Производитель: "Ферросан А/С", Дания



www.bifiform.ru

Рег.удостоверение П N 013677/01-2006

Перед употреблением ознакомиться с инструкцией по применению

ного цитокина TGF- β в молоке. По результатам исследований были сделаны выводы о том, что состояние кишечной микрофлоры может влиять на течение пищевой аллергии. Оно непосредственно влияет на гастроинтестинальные проявления аллергии (у детей с пищевой аллергией), что обязательно должно учитываться при лечении больных с данной патологией. Таким образом, в терапии рекомендован прием пробиотиков, содержащих штаммы (*LGG* и *BB-12*), которые прицельно и положительно влияют на течение процесса гастроинтестинальной аллергии (входят в состав Бифиформ Малыш).

Целью еще одного исследования, проводимого докторами Ярославской государственной медицинской академии и ГУ Научный центр здоровья детей РАМН (Антонова С.С., Ботвиньева В.В.), явилось изучение клинико-иммунологической эффективности применения пробиотического препарата Бифиформ Малыш у детей с хроническим аденоидитом. Известно, что у пациентов с отягощенным преморбидным фоном ОРИ без адекватного лечения часто принимают осложненное течение и способствуют развитию обострения хронического аденоидита [21]. Применение антибактериальной терапии в связи с ее иммуносупрессорным действием может способствовать хронизации процесса и активации условно патогенной флоры [22]. В связи с этим большое значение в тактике лечения в последние годы отводится иммунотерапии. Особое внимание уделяется использованию пробиотиков, так как они способствуют активации иммунных факторов. Как известно, иммунная система кишечника обеспечивает элиминацию или связывание антигена, что обусловлено местным синтезом иммуноглобулинов и других факторов защиты [23, 24]. В исследовании принимали участие 70 детей в возрасте от 2-х до 6 лет с хроническим аденоидитом (44 мальчика и 26 девочек). Дети находились в одинаковых условиях, наблюдались

в один и тот же период времени. Для клинико-иммунологических наблюдений и исследований были сформированы 2 группы: в I-й группе (50 больных) детям назначали Бифиформ Малыш в возрастных дозах; во II-й группе (20 детей) — аскорбиновую кислоту (плацебо). Профилактические курсы проводились 3 раза в течение года (сентябрь, январь, май) по 10 дней. Результаты исследования показали, что за весь период наблюдения среди детей, получавших пробиотический препарат, не заболело ни разу 38 из 50 (76%) человек, а среди получавших аскорбиновую кислоту — только 5 из 20 (25%) детей. Таким образом, клинический профилактический эффект пробиотического препарата проявляется в снижении частоты обострений хронической носоглоточной патологии и уменьшении случаев ОРИ, так как оказывает благоприятное влияние на лимфоэпителиальное кольцо. Следовательно, Бифиформ Малыш может быть использован для профилактики обострений хронической патологии носоглотки у детей, начиная с 2-х летнего возраста сезонными курсами 2–3 раза в год [24].

Применение препарата Бифиформ рекомендуется также для обеспечения дополнительной защиты системы пищеварения ребенка в возрасте 1–3 лет в ситуациях, связанных с повышенным риском развития кишечных расстройств, в том числе при изменении рациона питания, переездах, путешествиях, и обеспечения лучшей адаптации ребенка в период посещения детских дошкольных учреждений; для формирования и восстановления естественной защиты организма ребенка после перенесенных острых вирусных инфекций, лечения антибиотиками и другими лекарственными средствами.

Таким образом, полученные в ходе проводимых исследований результаты позволяют рассматривать Бифиформ в качестве препарата с широким спектром активности, что делает его клиническое применение предпочтительным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis // J. Pediatr. — 2004. — V. 145, № 5. — P. 612–616.
2. Андреева И.В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков // Фарматека. — 2006. — № 6.
3. Plummer S., Weaver M., Dee P., Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of Cdifficile diarrhea // Int. Microbiol. — 2004. — V. 7, № 1. — P. 59–62.
4. Fuller R. Probiotics in man and animals // J. Appl. Bacteriol. — 1989. — V. 66, № 5. — P. 365–378.
5. FAO/OMS. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: Joint FAO/WHO working group meeting, London; Ontario, Canada, 30 April — 1 May 2002.
6. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents // Pediatrics. — 2005. — V. 115, № 1. — P. 5–9.
7. Урсова Н.И. Дифференцированная тактика использования пробиотиков в коррекции дисбактериозов кишечника у детей // Педиатрия. — 2004. — Т. 6, № 1.
8. Marteau P., Salminen S. Safety of Probiotics. 42 nd Nestle Nutrition Workshop «Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora» May 11–15 1997. — Beijing, China.
9. Аряев Н.Л., Циунчик Ю.Г., Варбанец Д.А. и др. Клиническое значение пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикассоциированной диареи у детей // Здоровье ребенка. — 2007. — Т. 4, № 7.
10. Урсова Н.И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника. Научный обзор. — М., 2002.
11. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. арх. — 2001. — № 2. — С. 67–71.
12. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. — М., 2001.
13. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Савицкая К.И. К проблеме дисбиоза кишечника у детей. Детская гастроэнтерология и проблемы педиатрии. Вчера, сегодня, завтра. — Н.Новгород. — 1999. — С. 131–133.
14. Парфенов А.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: вопросы лечения и профилактики // Consilium medicum. — 2001. — № 6. — С. 298–300.
15. Фомин В.В., Калугина Т.В. Коррекция дисбактериоза кишечника у детей, перенесших заболевания желудочно-кишечного тракта. Материалы VIII конгресса педиатров России — М., 2002. — С. 313.
16. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // Consilium medicum. — 2002. — № 2. — С. 24–27.
17. Блат С.Ф. Подходы к коррекции микробиологических нарушений // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 1.
18. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И. и др. Использование продуктов, способствующих нормализации кишечного биоценоза, при пищевой аллергии у детей раннего возраста // Аллергология. — 2004. — № 1. — С. 23.
19. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2001. — P. 357; 1076-9.
20. Peltto L., Isolauri E. Clin. and Exper. // Allergy. — 1998. — P. 28.
21. Лещенко В.И. Консервативное лечение гипертрофии глоточной миндалины // Биологическая медицина. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 50–51.
22. Радциг Е.Ю. Новые возможности местной терапии аденоидитов у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 6. — С. 81–82.
23. Ботвиньева В.В. Физиология роста и развития детей и подростков / Под ред. А.А. Баранова и Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 79–82.
24. Антонова С.С., Ботвиньева В.В., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 88–91.

Информация для педиатров

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**.



Л.П. Мазитова, Л.К. Асламазян, Л.Л. Квачахия, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Патогенетическое обоснование местной терапии акне в подростковом возрасте

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, А ТАКЖЕ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВУЮЩИЕ О ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ТОПИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ АДАПАЛЕНОМ И БЕНЗОИЛА ПЕРОКСИДОМ ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ У ПОДРОСТКОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АКНЕ, МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Мазитова Любовь Павловна,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отдела
стационарозамещающих технологий
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 04.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

94

Высокая частота распространения акне (угрей) у подростков (среди европейцев — до 80%), возможность развития депрессии вследствие формирования существенных косметических дефектов, недостаточное знание врачами патогенеза этого заболевания обуславливают актуальность проблемы и необходимость совершенствования методов терапии [1–3]. В практике дерматолога акне выявляют у каждого третьего подростка и каждого десятого взрослого.

В соответствии с МКБ-10 различают детские, юношеские, конглобатные и келлоидные угри.

♦ **Детские угри** (угри новорожденных, половой криз новорожденных) появляются в первые дни жизни ребенка на фоне повышения концентрации андрогенов, поступивших через плацентарное кровообращение от матери. Высыпания в виде фолликулярного гиперкератоза и папулезно-везикулярных элементов локализуются на коже лба, носа, щек, за ушными раковинами. В последние годы в связи с широким использованием гормональных препаратов для вынашивания беременности количество таких больных заметно возросло. В то же время детские угри плохо диагностируются, и такие пациенты наблюдаются с диагнозом атопический дерматит, получая заведомо неадекватную терапию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям.

♦ **Юношеские угри** появляются в подростковом возрасте (10–17 лет), локализуются на коже лица и проявляются в виде фолликулярного гиперкератоза, папулезно-везикулярных и папулезно-пустулезных элементов. Пусковым механизмом дебюта юношеских акне у подростков является функциональная гиперандрогения. Заболевание обусловлено физиологическим или патологическим нарушением соотношения эстрогенов и андрогенов или повышением активности тестостерона. Акне часто сочетаются с жирной себореей (85%), но практически никогда — с андрогенным выпадением волос.

♦ **Конглобатные угри** (рис. 1) образуются вследствие глубокого инфильтративного воспаления и слияния папулезно-пустулезных и папулезно-везику-

L.P. Mazitova, L.K. Aslamazian, L.L. Kvachakhia,
L.S. Namazova

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

**Pathogenetic substantiation
for the acne local treatment
in adolescent**

THE AUTHORS REVIEW THE PATHOGENESIS OF THE COMEDONE AND ITS TREATMENT METHODS. THEY PROVIDE THE DATA ON THE HIGH EFFECTIVENESS OF THE COMBINED THERAPY BY THE TOPICAL MEDICATIONS: ADAPALENE AND BENZOYL PEROXIDE IN THE EVENT OF COMEDONE AMONG THE TEENAGERS.

KEY WORDS: ACNE, LOCAL TREATMENT, CHILDREN.

лярных элементов, что приводит к образованию многочисленных крупных узлов, склонных к абсцедированию. При данной форме угрей высыпания локализуются не только на коже лица, но и на спине и груди.

♦ **Келлоидные угри** (рис. 2) образуются из конглобатных угрей при их абсцедировании и изъязвлении. После заживления остаются характерные бахромчатые рубцы. Юношеские угри обычно относятся к легким проявлениям угревой болезни и возникают в начальный период становления полового гормонального статуса, а конглобатные и келлоидные угри составляют группу тяжелого течения заболевания и указывают на наличие различной патологии, требующей, как правило, системной терапии [4].

В последние годы акне рассматривают как одно из клинических проявлений синдрома гиперандрогенной дерматопатии наряду с такими ее проявлениями как жирная себорея, гирсутизм, андрогенное выпадение волос [5–7].

Патогенетический механизм развития акне включает несколько стадий и представлен на рис. 3. Воздействие андрогенных гормонов повышает активность сальных желез, что значительно увеличивает количество продуцируемого ими кожного сала, высвобождение которого из протока сальной железы значительно замедляется. Происходит резкое сгущение секрета сальной железы и образование пробки, закрывающей просвет устья сального протока с последующим образованием фолликулярного гиперкератоза. Закупорка протока сальных желез создает анаэробные условия — хороший фон для чрезмерной микробной колонизации, нарушения иммунного ответа и последующего воспаления [8, 9].

Для эффективного лечения угревой болезни у подростков необходимы адекватное обследование и правильный выбор лекарственных препаратов. В любом случае дерматолог должен вести таких пациентов совместно с эндокринологом.

Лечение акне у подростков во многих случаях представляет сложную задачу, а использование различных косметических методов и средств, особенно при тяжелых формах болезни, приводит лишь к непродолжительной клинической ремиссии и исключительно редко — к излечению. Сложные патогенетические механизмы и причинные факторы развития акне обуславливают необходимость индивидуального выбора и рационального применения методов лечения.

Базовыми препаратами лечения акне у подростков являются топические ретиноиды в сочетании с антисептиками. При легких и среднетяжелых формах акне правильный подбор топических препаратов дает возможность получить хороший терапевтический эффект без применения системных лекарственных средств. Грамотное использование топических ретиноидов с антисептиками быстро приводит к регрессу элементов и длительной клинической ремиссии.

В настоящее время существует три поколения ретиноидов. К первому поколению относят третиноин (трансретиноевую кислоту) и изотретиноин (13-цис-ретиноевую кислоту). Ко второму поколению относят ретиноиды, молекулы которых содержат ароматическое кольцо; препараты данной группы при лечении акне не используют, но широко применяют при псориазе и кератодермиях. Наконец, третье поколение составляют препараты, содержащие полиароматические кольца. Представителем нового класса ретиноидов является адапален (Дифферин), ши-



Дифферин

адапален

Базовый препарат в лечении АКНЕ

- Избавляет от невоспалительных и воспалительных элементов угревой сыпи
- Препятствует образованию новых комедонов
- Обладает выраженным противовоспалительным действием



0,1% гель, крем для наружного применения

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology

Представительство компании ГАЛДЕРМА СА:

107076 Москва, Строминский пер., 6; тел./факс: (495) 269-15-96, (495) 269-15-97

Рис. 1. Конглобатные угри**Рис. 2.** Келлоидные угри

роко и эффективно применяемый при лечении угревой болезни у подростков.

Обладая мощным комедонолитическим действием, адапален не только хорошо разрушает уже существующие комедоны, но и препятствует образованию новых. Кроме того, препарат, ингибируя миграцию лейкоцитов в очаг

Рис. 3. Патогенетический механизм угревой болезни

воспаления и метаболизм арахидоновой кислоты по липоксигеназному типу, оказывает выраженное противовоспалительное действие. Адапален — селективный топический ретиноид, осуществляющий свои эффекты только через ядерные γ -рецепторы эпителиоцитов верхних слоев эпидермиса, что делает невозможным развитие системных побочных эффектов.

В 2002 г. Международным экспертным советом по проблемам угревой болезни, в состав которого входят ведущие дерматологи из различных стран мира, в том числе и из России, был разработан алгоритм лечения акне. Согласно международному алгоритму, препаратами первого выбора в наружном лечении угрей при легкой и средней степени тяжести являются местные ретиноиды в сочетании с антимикробными средствами [10].

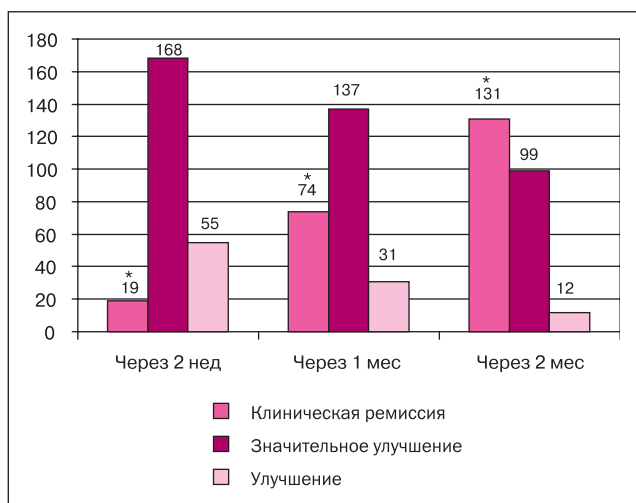
Топические антимикробные средства значительно снижают микробную колонизацию и обладают выраженным противовоспалительным действием. К препаратам первого выбора из этой группы относят 5% гель бензоила пероксида (Базирон АС), обладающий мощным антимикробным действием, причем развития устойчивости микроорганизмов к препарату не происходит. Кроме того, бензоила пероксид обладает выраженным кератолитическим действием, а за счет комплекса акриловый полимер/глицерин увлажняет, смягчает кожу и адсорбирует избыток кожного сала. Важным фактором является его отбеливающее действие, так как при разрешении элементов при акне очень часто остаются гиперпигментированные пятна [11–13].

Использование адапалена в сочетании с бензоила пероксидом в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов терапии легких и среднетяжелых форм акне у подростков.

В отделении детей с болезнями кожи НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН была изучена клиническая эффективность и переносимость комбинированного использования адапалена и бензоила пероксида при угревой болезни у подростков.

Группу наблюдения составили 242 подростка 12–17 лет, страдающие легкой и среднетяжелой формами акне. Из них девочек было 109, мальчиков — 133. У 151 подростка отмечалась легкая форма заболевания, у 91 — среднетяжелая. Длительность заболевания на момент начала наблюдения варьировала от 2 мес до 7 лет.

Рис. 4. Эффективность лечения акне у подростков при комбинированном применении топических препаратов адапален и бензоила пероксид



Примечание: * $p < 0,05$.

Лечение включало комбинированную терапию топическими препаратами адапален и бензоила пероксид и традиционный уход за кожей. Ежедневно на ночь после предварительного очищения кожи на проблемные зоны наносился гель адапален, утром — гель бензоила пероксид. Клиническую эффективность определяли через 2 нед, 1 и 2 мес от начала лечения (рис. 4).

Эффективность проводимой терапии оценивали следующим образом: клиническая ремиссия — полное исчезновение всех элементов на коже; значительное улучшение — регресс элементов на 40–50%; улучшение — регресс элементов на 20–30%. Через 2 нед ремиссия была достигнута у 19 больных, через 3 мес — у 74, через 2 мес — у 131. Отсутствие эффекта не было отмечено ни у одного пациента. За время наблюдения побочные явления не были выявлены ни у одного подростка. Переносимость препаратов была хорошей.

Таким образом, комбинированное лечение угревой болезни у подростков топическими препаратами Дифферин и бензоила пероксидом является патогенетически обоснованным и высокоэффективным методом терапии легких и среднетяжелых форм акне у подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. — Н-Новгород, 2003. — С. 160.
2. Монахов С.А. Дифференциальная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед наук. — М., 2005. — С. 24.
3. Jansen T., Plewig G. Acne. *Pediatric Dermatologie*. — Berlin: Springer, 1999. — P. 703–718.
4. Rose L.J., Newmark S.R. et al. Adrenocortical hydroxylase deficiencies in acne vulgaris // *J. Invest. Dermatol.* — 1976. — № 66. — P. 324–326.
5. Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции // *Provisorium*. — 2002. — № 8. — С. 28–30.
6. Коколина В.Ф., Каухова А.А. Поликистоз яичников (методические рекомендации). — М., 2001. — С. 26.
7. Borgia F., Cannavo S.P. et al. Are acne and hirsutism endocrine diseases? // *J EADV*. — 2001. — V. 15 (Suppl. 2). — P. 131.

8. Ахтямов С.Н., Сафарова Г.Г. Вульгарные акне: вопросы этиологии и патогенеза // *Росс. журн. кожн. и вен. бол.* — 1998. — № 5. — С. 54–58.
9. Plewig G., Kligman A.M., Jansen J.J. *Acne and rosacea*. 3rd edition. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000. — P. 744.
10. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи // *Вестн. дерматол. и венерол.* — 2003. — № 2. — С. 31–38.
11. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога. — М., 2005.
12. Cunliffe W.J., Golnick H., Shalita A. Current concepts in the treatment of acne vulgaris. Symposium at the EADV 12.10.2000. — Geneva, 2000.
13. Plewig G., Golnick H., Meigel W., Wokalek H. 13-cisretinsäure zur oralen Behandlung der acne conglobata. Ergebnisse einer multizentrischen Studie // *Hautarzt*. — 1981. — № 32. — P. 634–646.

Пишут детские врачи — члены Союза педиатров России

14–17 июня 2008 г. в г. Стамбуле состоялся Европейский Конгресс педиатров *Europediatrics-2008*, где российская делегация была представлена 250 педиатрами. Всего на конгрессе было более 3000 человек. Все участники Конгресса были размещены в хороших отелях недалеко от Конгресс-центра.

Для участников российской делегации проводился отдельный симпозиум на тему: «Аллергические заболевания в практике педиатра: от простого к сложному». Была организована ознакомительная экскурсия, посещение достопримечательных мест Стамбула, состоялся гала-ужин.

На Конгрессе мы смогли послушать лекции ведущих ученых и специалистов-практиков из различных стран Европы, получить информацию о новых достижениях по диагностике и лечению заболеваний у детей, о перспективных направлениях развития педиатрии.

Следует отметить большой вклад в организацию и проведение данного Конгресса академика А.А. Баранова и профессора Л.С. Намазовой.

Мы, педиатры, принявшие участие в работе Конгресса *Europediatrics-2008*, искренне выражаем большую благодарность Председателю Исполкома Союза педиатров России, академику А.А. Баранову и Чувашской Республике за предоставленную возможность принять участие в работе Европейского Конгресса педиатров в Стамбуле.

Это здорово, что благодаря Исполкому Союза педиатров России наша страна смогла достойно представить педиатрическую науку и педиатрическую службу РФ за рубежом, имела возможность оценить собственные достижения и сделать вывод для себя как провести в России *Europediatrics-2009*.

Доктор медицинских наук, профессор,
председатель регионального отделения
Союза педиатров России
М.В. Краснов

В практику педиатра

Э.Н. Ахмадеева¹, Г.В. Байкова², Д.Э. Байков², Г.Р. Сулейманова¹, А.Х. Галиева¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

² Республиканская детская клиническая больница, Уфа

Опыт работы центра муковисцидоза в Республике Башкортостан

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, БОЛЬНЫМИ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИМИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН: ОРГАНИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ПРОБЛЕМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В РАМКАХ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА МУКОВИСЦИДОЗА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУКОВИСЦИДОЗ, ЛЕЧЕНИЕ, СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ.

Контактная информация:

Ахмадеева Эльза Набиахметовна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой
госпитальной педиатрии
с курсом поликлинической
педиатрии Башкирского
медицинского университета
Адрес: 450106, Уфа,
ул. Ст. Кувыкина, д. 98, РДКБ,
тел. 8 (347) 255-73-26
Статья поступила 15.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

98

В Республике Башкортостан проблемой муковисцидоза (МВ) — тяжелого наследственного заболевания — начали заниматься с 70-х годов прошлого столетия, а в 2002 г. на базе пульмонологического отделения Республиканской детской клинической больницы в Уфе был создан Республиканский центр муковисцидоза.

В настоящее время в Республиканском центре муковисцидоза наблюдаются 42 пациента с подтвержденным диагнозом, из них 24 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет и 18 пациентов в возрасте старше 18 лет, из них 23 — женского пола и 19 — мужского. Больные МВ преимущественно проживают в Уфе и других городах республики, в меньшей степени — в сельской местности.

При постановке диагноза нами учитываются 4 основополагающих критерия, а именно, наличие у ребенка хронического бронхолегочного процесса, характерного кишечного синдрома (синдром мальабсорбции), повышенного содержания электролитов в поте и наличие муковисцидоза у сибсов. По клиническому течению 37 наблюдаемых нами пациентов имеют смешанную форму заболевания, 4 — легочную и 1 больной — кишечную форму.

Метод определения хлоридов в потовой жидкости с помощью пилокарпинового электрофореза по Гибсону–Куку (1959) используется нами как один из достаточно информативных тестов для постановки диагноза МВ, являясь «золотым стандартом» для диагностики данного заболевания [1–3]. Потовый тест считается положительным при уровне хлоридов в поте выше 60 ммоль/л, пограничными считаются значения от 40 до 60 ммоль/л.

В последние годы в республике также внедрено в практику определение электролитов пота с помощью аппаратов «Макродакт» и «Нанодакт».

В рамках Национального проекта «Здоровье» с июня 2006 г. в Башкортостане внедрен неонатальный скрининг МВ, который проводился в течение одного года в ограниченном количестве по техническим причинам. По предварительным результатам в Республике Башкортостан было выявлено 2 больных с муковисцидозом.

E.N. Akhmedeyeva¹, G.V. Baykova², D.E. Baykov²,
G.R. Suleymanova¹, A.K. Galiyeva¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa

² Republican Children's Clinical Hospital, Ufa

Operational experience of the mucoviscidosis center in the Republic of Bashkortostan

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE RESULTS OF THE LONG-TERM OBSERVATIONS OVER THE CHILDREN, RESIDING IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN AND SUFFERING FROM CYSTIC FIBROSIS. THEY PARTICULARLY DWELLS ON THE ARRANGEMENT OF THE COMPREHENSIVE DIAGNOSTICS, FIRST RESULTS OF THE NEONATAL SCREENING, PECULIAR PROPERTIES OF THE CLINICAL PRESENTATION, ISSUES OF THE MEDICATED SUPPORT AND SOCIAL REHABILITATION AT THE REPUBLICAN CENTER OF CYSTIC FIBROSIS.

KEY WORDS: CYSTIC FIBROSIS, TREATMENT, SOCIAL REHABILITATION, CHILDREN, TEENAGERS.

По нашему мнению, методы экспресс-диагностики в целом позволяют предположить наличие данного заболевания, но достоверно судить о МВ можно только после проведения генетического исследования. Все пациенты с муковисцидозом, выявленные по результатам положительного потового теста и/или неонатального скрининга, были обследованы нами генетически на базе Республиканского перинатального центра (рис. 1).

Из клинических лабораторных методов диагностики для характеристики патологического процесса при МВ мы используем клинический и биохимический анализы крови. Изменения состава крови у наблюдаемых больных МВ были отмечены как при обострении заболевания, так и в относительно благоприятный период, указывая на выраженность воспалительного процесса [2]. В клиническом анализе крови преимущественно отмечался лейкоцитоз и нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. Других существенных изменений в формуле, как правило, не наблюдалось.

При проведении биохимического анализа крови были выявлены изменения в протеинограмме: содержание альбумина имело тенденцию к снижению пропорционально тяжести течения болезни. Содержание глобулинов сыворотки крови больных МВ повышалось: α -глобулинов — на 33,3%, β -глобулинов — на 16,6%, γ -глобулинов — на 55,5%. Эти изменения в сыворотке крови, по нашему мнению, не являются патогномоничными для МВ и в целом отражают хронический нагноительный процесс в бронхолегочной системе.

В иммунограмме наблюдаемых пациентов были изменения, характерные для хронического воспалительного процесса, — повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов класса G. Выраженность указанных изменений коррелировала с давностью хронического процесса в легких и тяжестью клинических проявлений заболевания.

При бактериологическом исследовании мокроты 50% больных МВ имели высев *Ps. aeruginosa*, из них 3/4 — в сочетании с *St. aureus*. Хронический высев *St. aureus* отмечается у большинства пациентов — 61,9%. 3 пациента выделяли *Str. Viridans*, *Str. Pneumonia* и *B. Cereacia*, а также *Candida*, что в целом согласуется с данными других исследований [4, 5].

Традиционная рентгенография грудной клетки остается основным методом, дающим наглядное представление о патологическом процессе в легких при МВ [6]. Наши наблюдения показали, что характерной только для МВ рентгенологической картины не существует. Однако одним из наиболее достоверных признаков на рентгенограммах является эмфизема легких, выраженность которой напрямую зависит от тяжести течения патологического процесса. Патогномоничной рентгенологической картиной для наблюдаемых больных является усиление легочного рисунка с выраженным утолщением стенок бронхов в виде почти параллельных или кольцевидных теней с локализацией преимущественно в базальных отделах легких (рис. 2).

Более наглядно эти изменения отмечаются при линейном томографическом исследовании легких, позволяющем получить отчетливые изображения на заданной глубине [6–8]. Как результат длительного течения патологического процесса на рентгенограммах и томограммах органов грудной клетки выявляются участки ограниченного пневмофиброза с исходом в пневмосклероз (рис. 3).

Рентгенография грудной клетки проводится в плановом порядке 1 раз в год, при обострениях — по показаниям. Также по показаниям проводится рентгенологическое исследование придаточных пазух носа. Полипозные раз-

Рис. 1. Генотип больных муковисцидозом в Республике Башкортостан (2008)

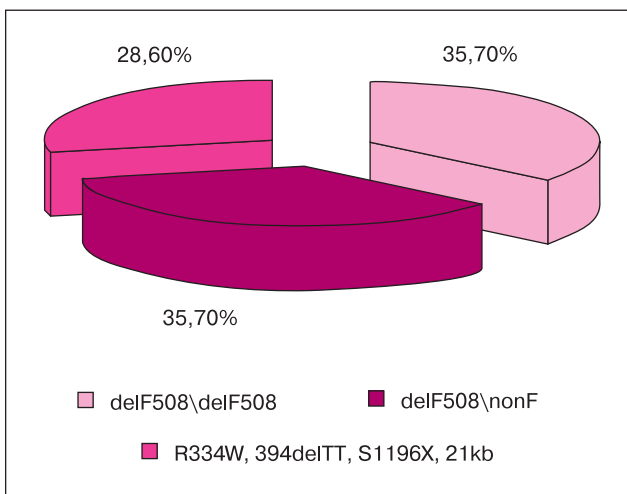
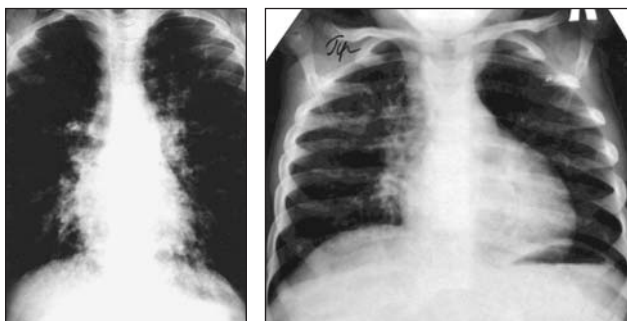


Рис. 2. Обзорные рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции у больных муковисцидозом



Примечание:

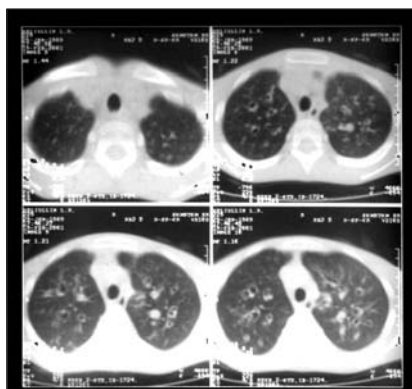
На фоне неравномерной пневматизации легочных полей усиление и деформация легочного рисунка с перибронхиальными, периваскулярными уплотнениями. Структура легких снижена.

растания пазух носа были обнаружены у 5 больных, которые наблюдаются у ЛОР-врача и получают специальное лечение на фоне базисной терапии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с МВ мы отмечали изменения, характеризующие гипертензию в малом круге кровообращения: увеличение правых отделов сердца, снижение структуры корней легких вследствие сосудистого полнокровия, отчетливо выраженный интерстициальный рисунок.

Бронхоскопия используется нами преимущественно с лечебной целью. Изменения в бронхах при МВ характеризуются умеренно выраженными явлениями эндобронхита в сочетании с его распространенностью, мокрота в бронхах имеет слизистый или слизисто-гнойный характер и отличается особо повышенной вязкостью [2, 3].

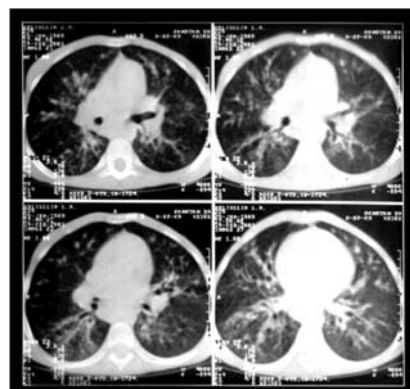
Для определения функции внешнего дыхания нами используется метод спирографии. Было отмечено, что общая емкость легких (ОЕЛ) меняется мало. При этом остаточный объем (ОО) и функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ) увеличиваются за счет уменьшения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и главного ее компонента — резервного объема выдоха. Данные показатели ухудшаются в соответствии с тяжестью заболевания.

Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки у больных муковисцидозом

Примечание:
Бронхоэктатическая деформация
в проекции верхних долей обоих легких.



Примечание:
На МП-реконструкции отмечается
эмфизематозное вздутие правого
легкого, множественные бронхоэктазы.



Примечание:
Грубая деформация легочного рисунка
с перибронхиальными,
периваскулярными уплотнениями,
участками пневмофиброза.

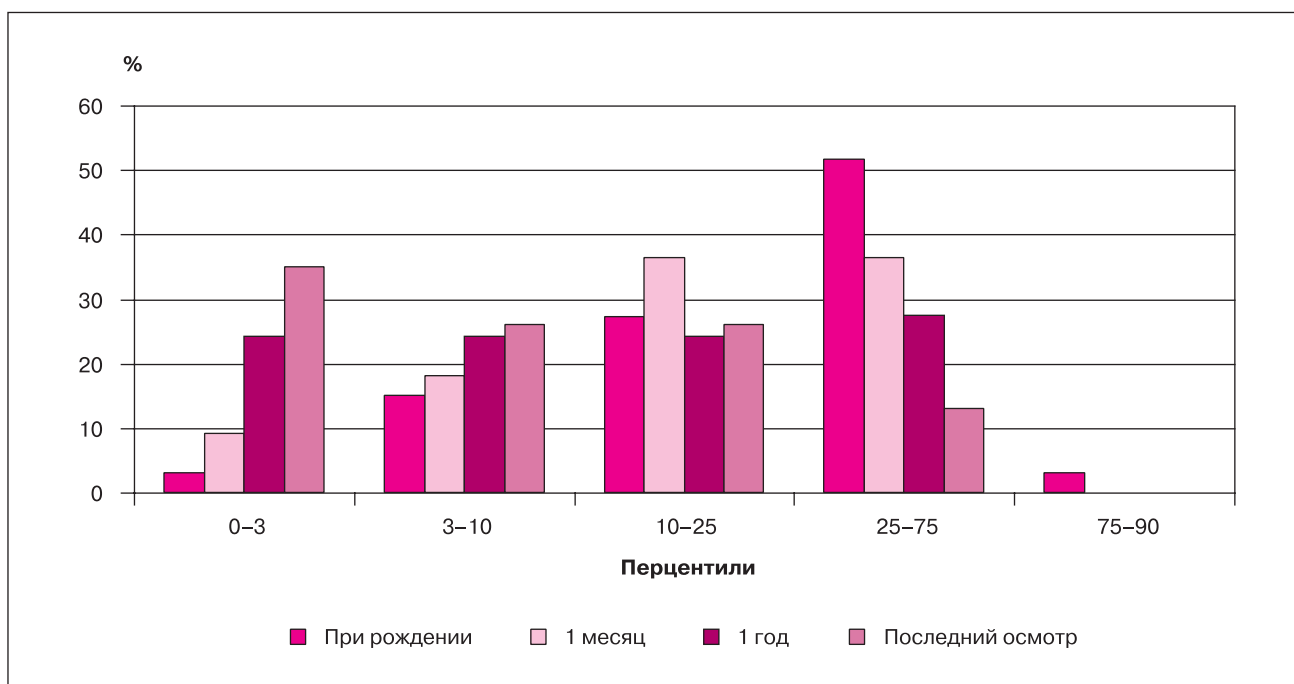
100

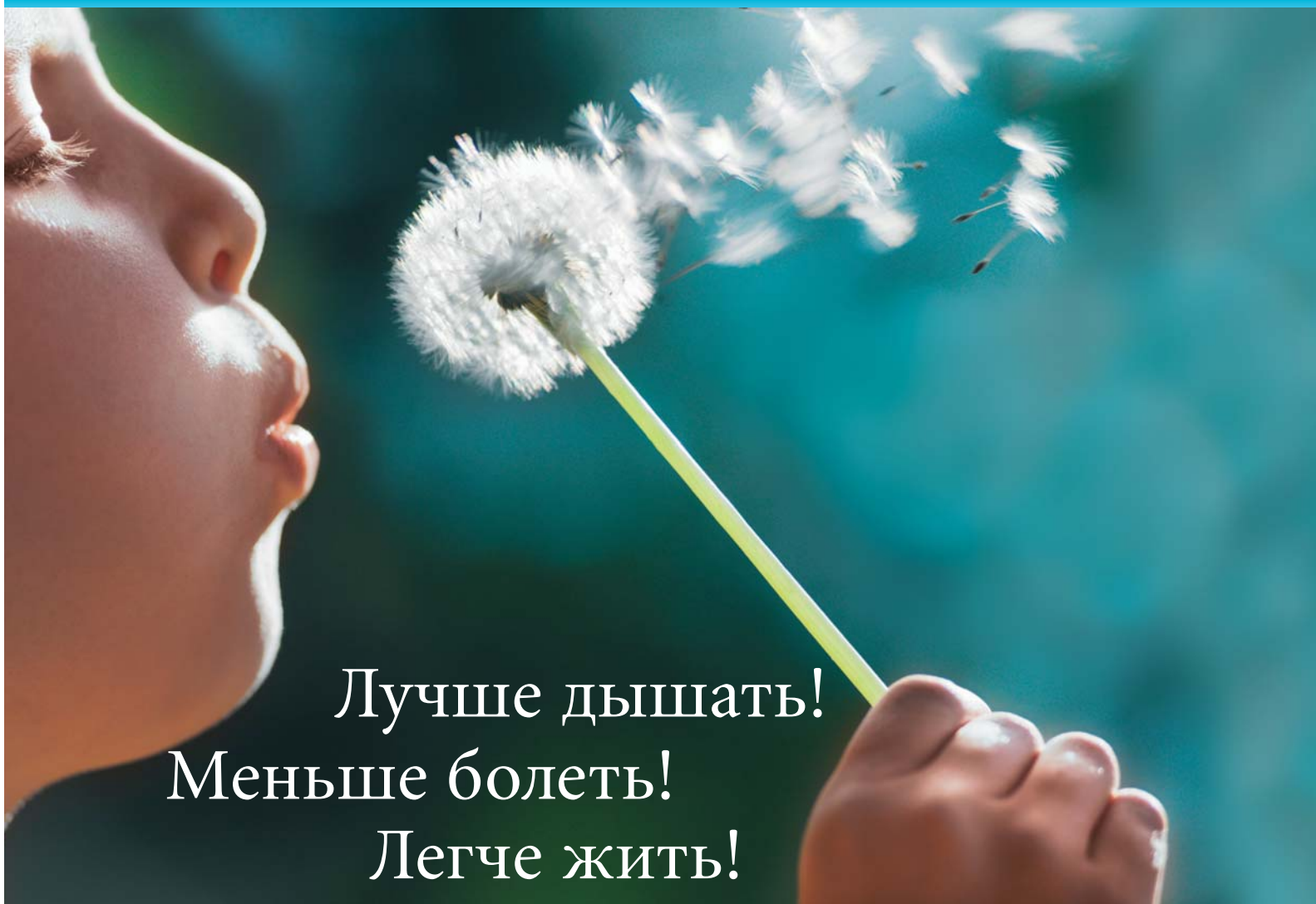
В практику педиатра

Значения ОО/ОЕЛ и ФОЕЛ/ОЕЛ достоверно становятся тем выше, чем тяжелее протекает заболевание. В процессе прогрессирования МВ вследствие ухудшения оксигенации крови, снижения парциального давления кислорода в артериальной крови при структурных изменениях в бронхолегочной системе и, как следствие, формирования гипертензии в малом круге кровообращения, отмечается увеличение правых отделов сердца — формирование легочного сердца, что также было подтверждено на электрокардиограмме (увеличение интервала RQ больше, чем на 2,0–2,5 мм).

Оценка нутритивного статуса проводилась у 33 пациентов с МВ в возрасте до 18 лет. Как видно из рис. 4, абсолютное большинство детей с муковисцидозом при рождении имели нормальные показатели массы тела. Однако уже с первого месяца жизни у них наблюдалось отсутствие прибавки в весе, у 3-х детей в возрасте 1 года имелись значительные нарушения нутритивного статуса.

По данным эмпирических формул установлено, что большинство (94%) детей с МВ имели вес ниже среднего значения. Показатели роста по данным этих формул были в пределах нормальных величин.

Рис. 4. Нутритивный статус детей с муковисцидозом ($n = 33$) в различный возрастной период



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. Journal of Pediatrics, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004; Vol.169, p.719-725



Пульмозим
дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

По центильным таблицам наблюдаемые больные относятся преимущественно к микросоматическому соматотипу — 10 (55,6%) пациентов, из них 5 (62,5% из всех мальчиков) мальчиков и 5 (50% из всех девочек) девочек. Мезосоматический соматотип имели 8 (44,4%) детей с МВ. У большинства детей с МВ была выявлена выраженная гипотрофия (см. табл.), а ростовые показатели соответствовали возрастной норме. Было отмечено, что дефицит массы тела увеличивается с возрастом больного, т.е. зависит от длительности заболевания.

По данным массо-ростового индекса Вервека, долихоморфия наблюдалась у 1 (5,6%) ребенка с МВ, брахиморфия — у 1 (5,6%), умеренная долихоморфия — у 2 (11,1%), мезоморфия — у большинства пациентов 14 (77,8%).

По данным калиперометрии, нормальная толщина подкожно-жирового слоя (25–75-й центили) определялась у 8 детей (44,4%), на нижней границе нормы (10–25-й центили) — у 4 (22,2%), резкое истощение подкожно-жирового слоя (ниже 10 центиля) — у 6 (33,3%).

Таким образом, было установлено, что у детей с муковисцидозом, наблюдаемых нами, имеются нарушения нутритивного статуса: значительное снижение массы тела и истощение подкожно-жирового слоя. Отставание в росте отмечается реже, что мы связываем с большими компенсаторными механизмами детского организма. Нутритивный статус больного муковисцидозом является одним из важных критериев тяжести заболевания. Регулярная его оценка дает возможность врачу своевременно определить эффективность проводимой базисной терапии и скорректировать индивидуальное диетическое питание [2, 3]. Важно отметить, что интеллектуальный потенциал всех наших пациентов был сохранен, что согласуется с мнением других авторов [9].

Лечение больных МВ считается во всем мире трудной задачей, требующей больших моральных и физических сил от пациента, его семьи и медицинского персонала специализированных центров. Мы придерживаемся стандарта медицинской помощи при МВ (приказ МЗ и СР № 253 от 22.11.2004) и Европейского Консенсуса «Стандарты терапии больных муковисцидозом» (2005) [10]. Осмотры больных на первом году жизни проводим ежемесячно, в более старшем возрасте — ежеквартально. Стационарное лечение в плановом порядке осуществляется 2 раза в год, при обострениях — чаще (3–4 раза в год). Базисная терапия больных МВ в стационаре включает заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, муколитические препараты, антибиотики, гепатотропные препараты, кинезитерапию, диетотерапию. С начала 2008 г. по программе «7 нозологий» все больные МВ получают ингаляционную терапию высокоэффективным муколитиком нового поколения препаратом дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

Антибактериальная терапия проводится стационарно 2 раза в год, при обострениях — чаще. Тактика антибакте-

риальной терапии в стационаре определяется на основе результатов бактериологических посевов мокроты. В нашей практике преимущественно назначается внутривенное введение цефалоспоринов с аминогликозидами или карбапенемы. К сожалению, мы не имеем опыта использования ингаляционных антибиотиков — колистина и тобрамицина.

Все больные получают препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Большое значение в комплексной терапии больных мы уделяем кинезитерапии, которая проводится в кабинетах лечебной физкультуры РДКБ под руководством специалистов ЛФК. Одновременно больных обучают самостоятельно в домашних условиях заниматься лечебной физкультурой, направленной на эффективный дренаж бронхиального дерева и на профилактику неврозов. К сожалению, среди наблюдаемых нами пациентов мало детей, занимающихся спортом. Регулярно занимается катанием на коньках 1 девочка, каратэ — 1 подросток, ипотерапией — 1 взрослая пациентка.

По утвержденному МЗ Республики Башкортостан списку больных МВ (31 пациент) на получение Дорназы альфа (Пульмозим) все больные получают и используют данный препарат ингаляционно (ежедневно, по 2,5 мг (1 ампула) с помощью компрессионного небулайзера). Хотим особо отметить, что только регулярный ежедневный прием Пульмозима обеспечивает максимальные преимущества для пациента.

Внедрение в практику бесплатного медицинского обеспечения больных МВ комплексной базисной терапии, включающей Дорназу альфа, панкреатические ферменты, антибактериальную терапию, а также контроль за проведением кинезитерапии позволило добиться уменьшения частоты обострений заболевания и, соответственно, частоты госпитализаций. Существенно снизилась частота тяжелых форм МВ.

Большое значение нами уделяется информационной поддержке неонатологов, педиатров и терапевтов республики по вопросам ранней диагностики и лечения больных МВ. Эти вопросы неоднократно выносились на заседания и конференции Башкирского отделения специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и городские конференции. Специальная литература (методические рекомендации, научные статьи, нормативные документы) по вопросам муковисцидоза выдаются медицинским работникам бесплатно. В день защиты детей кафедра госпитальной педиатрии Башкирского медицинского университета совместно с центром муковисцидоза РДКБ традиционно проводит праздники-семинары для больных муковисцидозом и их родителей. Известно, что для качественного динамического наблюдения за больными и их семьями с регулярным анализом генетических и клинических данных в начале 1970-х годов ВОЗ рекомендовала медико-генетическим центрам создать региональные регистры по наследственным забо-

Таблица. Показатели массы тела и роста больных муковисцидозом в сравнении со здоровыми сверстниками

Возраст, годы	Показатель, % от нормы	
	масса тела	рост
3–8 (n = 6)	88,38	95, 27
9–12 (n = 6)	86,67	94,35
13–17 (n = 6)	72,67	89,77

леваниям. Любое изучение семей с наследственной патологией в регионе подразумевает регистрацию данных об обследованных больных, но оно не может быть названо регистром, если не отвечает ряду требований [11–13]. В настоящее время мы зарегистрировали всех больных муковисцидозом и планируем создать региональный регистр с систематическим сбором информации. Безусловно, существование регистра Российской Федерации, созданного по единой схеме, облегчило бы как создание региональных регистров, так и их постоянную поддержку и обновление. Приоритетное направление остается за ранней диагностикой заболевания, внедрением всех компонентов современной базисной терапии, диспансерным наблюдением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Симонова О.И. и др. Актуальные проблемы муковисцидоза в России на современном этапе. Республиканская программа по совершенствованию диагностики, лечения и медико-социальной помощи больным муковисцидозом (на 1998–2000 гг.). — М., 1998. — С. 5–8.
- Рачинский С.В. Муковисцидоз у детей. — М.: Медицина, 1974. — С. 167.
- Dann L. Cystic fibrosis // *Nature*. — 1980. — V. 286, № 5775. — P. 844–849.
- Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Биофильм и его потенциальная роль в патогенезе хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* // *Пульмонология*. — 2006. — С. 15–19.
- Song Z., Lee B., Wu H. et al. In vitro effects of Chinese ginseng on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm // *J. Cyst. Fibros.* — 2005. — № 4. — S48, abstr. 178.
- Картавова В.А., Кевеш О.Л., Гембицкая Т.Е. и др. Рентгенодиагностика муковисцидоза легких у детей и взрослых // *Вестник рентгенологии и радиологии*. — 1987. — № 3. — С. 27–32.

В результате планомерной работы многие пациенты были переведены из статуса некурабельных в статус хронических больных. Это дало им возможность по состоянию здоровья заниматься спортом, учиться в высших образовательных учреждениях. В то же время хотелось бы подчеркнуть, что эти результаты были получены в том числе и за счет энтузиазма и альтруизма отдельных врачей-педиатров. Достиженные успехи в продлении жизни и улучшении качества жизни больных муковисцидозом вселяют в нас уверенность, что терапевтическая и пульмонологическая службы, руководители здравоохранения и лечебных учреждений, социальная служба обратят должное внимание на проблемы медицинского и социального обеспечения этих больных.

- Кронина Л.А. Клинико-лабораторная характеристика патологии легких и программ лечения взрослых больных муковисцидозом // *Пульмонология*. — 1996. — № 3. — С. 30–34.
- Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. — СПб.: ЭЛБИ-СПб. — 2003. — С. 371.
- Симонова О.И., Волкова Е.П., Капранов Н.И. и др. Психологические особенности у детей с муковисцидозом // *Дет. доктор*. — 1999. — № 5. — С. 24–28.
- Ахмадеева Э.Н., Байкова Г.В., Симонова О.И. и др. Муковисцидоз. Методическое руководство и рекомендации для врачей и студентов старших курсов медицинских вузов / Под ред. Ахмадеевой Э.Н., Байковой Г.В. и соавт. — Уфа-Москва, 2007. — С. 44.
- Кобринский А.Б. Автоматизированный генетический регистр. — М.: 1992. — Т. 2. — С. 240–244.
- Ахмадеева Л.Р. Миотоническая дистрофия в Республике Башкортостан: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1997. — С. 175.
- Блистинова З.А., Прошин В.А., Капранов Н.И. и др. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом // *Пульмонология*. — 2001. — V. 11, № 3. — С. 20–24.

Пишут детские врачи — члены Союза педиатров России

В июне 2008 г. я находился в составе делегации детских врачей Российской Федерации на конгрессе «Европедиатрикс-2008», который проходил в городе Стамбул (Турция). Поездке на конгресс предшествовала серьезная и масштабная подготовительная работа, которая, на мой взгляд, была блистательно проведена сотрудниками Научного центра здоровья детей РАМН.

Все технические стороны обеспечения поездки, включающие в себя переезд до Москвы, встреча в аэропорту Шереметьево-2, авиаперелет, размещение в гостинице, не вызвали никаких дополнительных вопросов и давали полную свободу в возможностях максимально сконцентрироваться на сугубо профессиональных интересах в ходе работы самого конгресса. Также хотелось бы отметить высокий уровень бытовых условий при размещении в центральных гостиницах г. Стамбула, которые находились в двух шагах от Конгресс-центра, что было очень большим подспорьем в передвижении по мегаполису.

Особое впечатление произвела сама церемония открытия конгресса и обращение руководителей педиатрических служб ведущих мировых держав, в ряду которых Россия и руководство педиатрической службы России занимает ведущее и однозначно определяющее положение в силу огромного научного и практического потенциала, высокого уровня организации всей педиатрической помощи, базирующейся на многолетних традициях отечественной педиатрии.

Подтверждением высочайшего авторитета педиатрической службы Российской Федерации и руководства этой службы, является анонсированное на конгрессе в Стамбуле проведение следующего всемирного собрания детских врачей в столице нашего отечества летом 2009 г.

Особый интерес с академической и научной точки зрения вызвали сообщения-доклады ряда ведущих представителей педиатрических служб из стран Европы. На мой взгляд, очень интересный доклад был представлен педиатрами Великобритании о современном подходе в предупреждении и ускоренной диагностике серьезных заболеваний генетического характера у детей. Безусловно, следует выделить сообщение профессора Намазовой Л.С. о современных взглядах на аллергические заболевания у детей. На мой взгляд, это была одно из лучших, если не самое лучшее представление достижений в современной педиатрии, в частности наиболее актуальной ее отрасли на сегодняшний день, какой является аллергология.

Красочное, эмоциональное, элегантное представление закрытие конгресса «Европедиатрикс-2008» только дополнило и логически завершило положительную оценку всего грандиозного предприятия. Многочисленные беседы с коллегами, знакомства с различными школами педиатрии мира, обсуждение наиболее актуальных педиатрических тем, участие в работе конгресса мэтров педиатрической службы Российской Федерации академика А.А. Баранова, профессора Л.М. Рошаля, профессора Н.П. Шабалова и др. — это тот неоценимый и неисчерпаемый багаж, с которым я, руководитель детского ЛПУ из Санкт-Петербурга, вернулся в свой родной город.

Отдельное спасибо руководству педиатрии России и лично академику Баранову А.А. за оказанную честь представлять наше отечество на форуме столь высокого уровня.

Главный врач СПб ГУЗ «Детская Городская
Больница № 2 св. Марии Магдалины»
А.Г. Микава

В практику педиатра

Е.С. Киселева

Компания Nutricia, Россия

Иммунонутриенты в детском питании с позиций доказательной медицины

В СТАТЬЕ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ РАССМАТРИВАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ В СОСТАВЕ СМЕСЕЙ ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И ИММУННУЮ СИСТЕМУ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОНУТРИЕНТЫ, ИСКУССТВЕННОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Киселева Елена Сергеевна,
кандидат медицинских наук,
Компания Nutricia
Адрес: 141407, Московская область,
г. Химки, ул. Панфилова, д. 19, стр. 1,
тел. 8 (495) 739-48-09
Статья поступила 02.03.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

104

Для детей грудного возраста лучшим видом питания является грудное молоко, которое не только обеспечивает организм ребенка питательными компонентами в оптимальном соотношении, но и обладает защитными и иммуномодулирующими эффектами. К сожалению, часть детей по разным причинам лишены возможности получать грудное молоко. Поэтому разработка детского питания, способного укрепить иммунитет, защитить ребенка от инфекционных и аллергических заболеваний, представляется важной проблемой как для современной нутрициологии, так и для индустрии детского питания.

В настоящее время определен ряд нутриентов, метаболизм которых связывают с обеспечением адекватного иммунного ответа и оптимальным функционированием иммунной системы в течение первого года жизни ребенка. К ним относят, в частности белки, глутамин, аргинин, пребиотики, полиненасыщенные жирные кислоты, железо, цинк, селен, витамины А, С, нуклеотиды и ряд других [1].

Следует отметить, что благодаря установлению функции иммунонутриентов в грудном молоке и их введению в состав детских смесей продукт приобретает свойства, позитивно отражающиеся на иммунных показателях организма ребенка. Для этого необходим долгий путь, включающий не только изучение свойств отдельных нутриентов, но и многочисленные исследования, подтверждающие особенности их метаболизма, усвояемость, переносимость в организме ребенка и, наконец, оценку полезного эффекта продукта, который должен быть максимально приближенным к стандарту, — грудному молоку.

Согласно рекомендациям ESPGHAN, при разработке искусственных смесей для детей можно руководствоваться составом грудного молока; однако простое сходство состава само по себе не является идеальным показателем или определяющим фактором безопасности и питательной ценности продукта. Лучшим подходом считают сравнение клинических эффектов у детей, получающих такие продукты, и у детей, получающих исключительно грудное вскармливание в течение 4–6 мес [2].

Ye.S. Kiseliova

Nutricia, Russia

**Immune nutrients
in children's feeding
from the viewpoint
of the evidence-based
medicine**

IN THE ARTICLE, THE AUTHOR CONSIDERS THE CLINICAL EFFECTS OF PRE- AND PROBIOTICS IN FORMULAS FOR THE ARTIFICIAL FEEDING FROM THE VIEWPOINT OF THE EVIDENCE-BASED MEDICINE, THEIR EFFECT ON THE GUT AND IMMUNE SYSTEM.

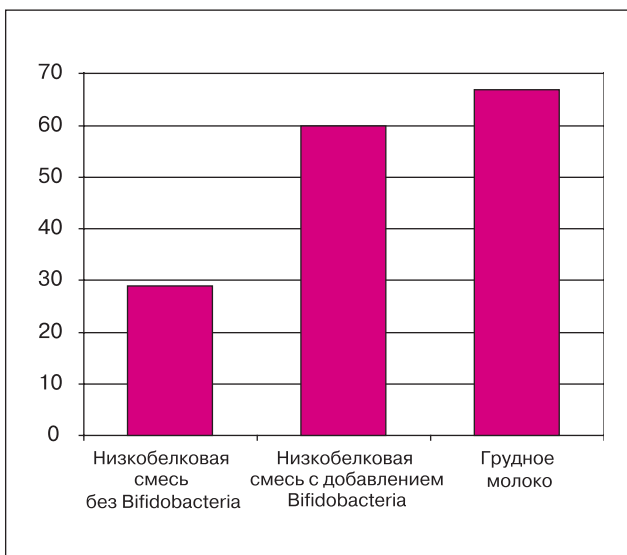
KEY WORDS: IMMUNE NUTRIENTS, ARTIFICIAL FEEDING, CHILDREN.

В настоящее время многие продукты детского питания содержат информацию о том, что они способствуют укреплению естественных защитных сил организма, поскольку содержат компоненты, обеспечивающие адекватную реакцию иммунной системы. При этом практикующему педиатру необходимо четко представлять, в каком случае речь идет об описании иммуногенного эффекта, присущего отдельным компонентам, а в каком случае можно утверждать, что клинически доказан иммунный эффект самого продукта, содержащего данные компоненты.

В частности, известно, что лактоза, а также сывороточные белки и фосфаты в женском молоке обладают бифидогенным эффектом, который в конечном итоге положительно влияет на укрепление иммунитета. При этом уровень сывороточных белков и фосфатов в грудном молоке ниже, чем в большинстве искусственных смесей. В последние десятилетия предпринимались попытки повышения бифидогенного эффекта детских смесей. В 1992 г. Radke и соавт. исследовали бифидогенный эффект смеси с пониженной концентрацией общих фосфатов, при этом положительного влияния на количество бифидобактерий в кишечнике выявлено не было [3]. В 1989 г. Balmer исследовал бифидогенность смесей с сывороточными протеинами и установил, что количество бифидобактерий повышалось лишь в незначительной степени [4].

В 2005 г. Rochat и соавт. исследовали бифидогенный эффект детской смеси с пониженным содержанием сывороточного белка, фосфора и высоким уровнем лактозы [5]. При этом исследование не полностью соответствовало требованиям, на основании которых можно оценить полезные свойства продукта, а именно — было нерандомизированным, в нем отсутствовала контрольная группа. В ходе исследования сравнивали микрофлору детей в возрасте 2 мес, находившихся на грудном вскармливании, и микрофлору детей в возрасте 3 мес, получавших искусственное вскармливание вышеуказанной смесью. Общее количество обнаруженных бифидобактерий в кале составило 8 log КОЕ/г. Это значение оказалось ниже, чем описано в литературе. Например, в исследовании Penders и соавт. (2006) показано, что число КОЕ бифидобактерий в 1 г фекалий у детей на грудном вскармливании в возрасте 1 мес составляет 10,68 log [6]. В другом исследовании, проведенном Rinne, указанный показатель составил 9,6 log КОЕ/г (6-месячные дети, находившиеся на грудном вскармливании) [7]. Таким образом, в данном случае бифидогенный эффект продукта не подтвержден клиническими исследованиями и базируется на том, что смесь содержит компоненты, которые оказывают бифидогенный эффект в грудном молоке. Для подтверждения бифидогенного эффекта продукта необходимы дальнейшие исследования (см. табл.).

Рис. 1. Исследование бифидогенного эффекта детских смесей со сниженным количеством сывороточных протеинов: без добавления бифидобактерий низкобелковые смеси сами по себе не обладают бифидогенным действием



В работе Ziegler и соавт. (2003) представлены данные по исследованию бифидогенного эффекта смесей с низким содержанием белка [8]. У детей, получавших низкобелковую смесь без бифидобактерий, измеримое повышение количества бифидобактерий в фекалиях отмечено только в 29% случаев, в отличие от детей, получавших грудное вскармливание (67%) или низкобелковую смесь, обогащенную бифидобактериями (60%). Это исследование показывает, что количество бифидобактерий в фекалиях повышается только при их добавлении к низкобелковым смесям, то есть низкобелковые смеси сами по себе не обладают бифидогенным действием. Кроме того, преобладание бифидобактерий в микрофлоре у 67% детей на грудном вскармливании очень низкое значение по сравнению с данными литературы (приблизительно 98–100%; рис. 1) [6].

Одним из способов повышения бифидогенности смесей для искусственного вскармливания является добавление в них пробиотиков, то есть живых бифидобактерий (рис. 2). Научным комитетом Европейской комиссии по питанию разрешено использование детских смесей с пробиотиками только в случае, если полезные свойства и безопасность пробиотических штаммов соответствуют требованиям, определенным самим Комитетом [9]. Известно, что общее количество бактерий в грудном молоке в 1000–100 000 раз ниже, чем в искусственных смесях с добавлением пробиотиков. Таким образом,

Таблица. Исследование бифидогенного эффекта детской молочной смеси с сывороточным протеином (Rochat et al., 2005): общее количество бифидобактерий оказалось ниже, чем у детей на грудном вскармливании [5–7]

Количество бифидобактерий у детей, получавших низкобелковую смесь с пониженным содержанием фосфора и высоким уровнем лактозы [Rochat F., 2005]	Количество бифидобактерий у детей на грудном вскармливании в возрасте 1 мес [Penders J. et al., 2006]	Количество бифидобактерий у детей на грудном вскармливании в возрасте 6 мес [Rinne M.M. et al., 2005]
8 log КОЕ/г	10,68 log КОЕ/г	9,6 log КОЕ/г

Рис. 2. Пробиотики [по: Paul Coussement, Food Tech Europe (Dec. 1995/Jan. 1996); P. 102–104]

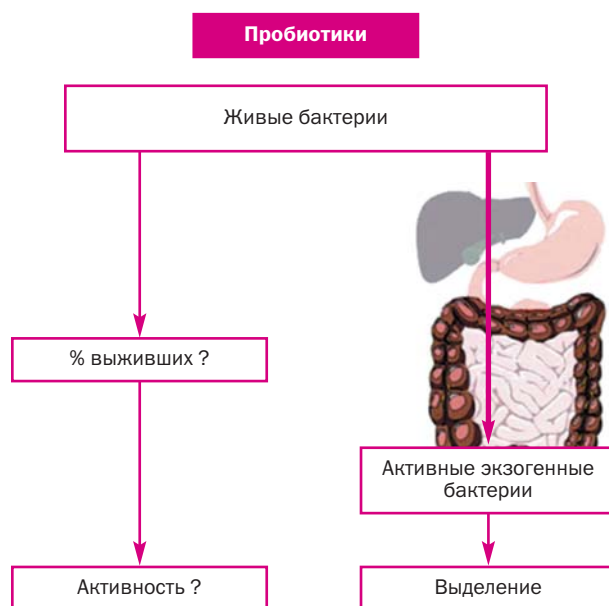
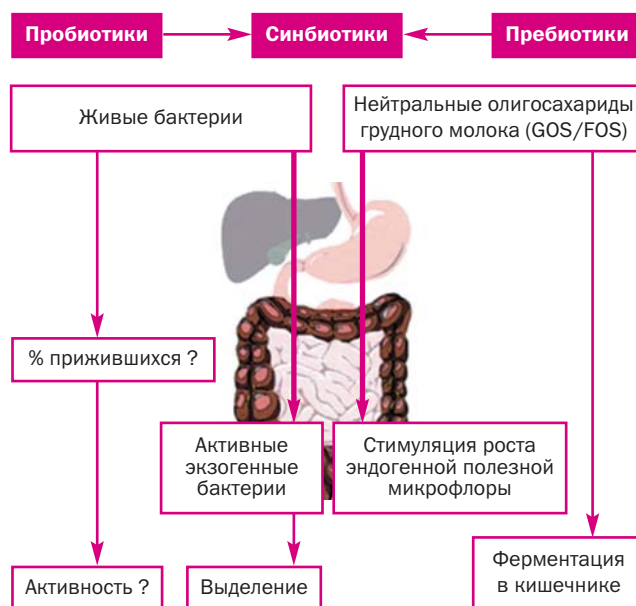


Рис. 3. Пребиотики, пробиотики, синбиотики [по: Paul Coussement, Food Tech Europe (Dec. 1995/Jan. 1996); P. 102–104]



если они и играют какую-то роль, то она должна быть абсолютно отлична от роли пробиотических добавок в детских молочных смесях. Поэтому Европейский научный комитет по питанию рекомендует использование пробиотических добавок только в смесях для детей старше 6 мес [9].

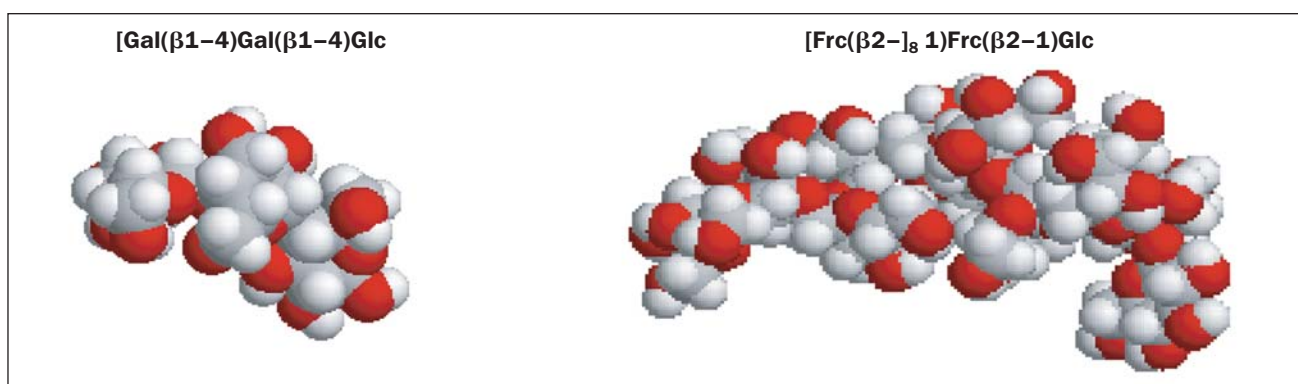
В настоящее время доказанным является краткосрочный положительный эффект отдельных пробиотических штаммов, применяемых при лечении детей с инфекционными диареями, в основном вирусной этиологии [10]. Кроме того, установлен профилактический эффект пробиотиков при антибиотико-ассоциированных диареях [11]. Все остальные предполагаемые эффекты пробиотиков, включая их влияние на организм ребенка в отсроченной перспективе, должны быть подтверждены доказательными исследованиями [9].

Еще одним способом повышения бифидогенности смесей является добавление в них синбиотиков — комбинации про- и пребиотиков (рис. 3).

В 2007 г. Руссio и соавт. исследовали детскую смесь, содержащую *Bifidobacterium longum* BL999 и смесь пребиотиков ФОС/ГОС в дозе 4 г/л [12]. Статистически значимые различия между консистенцией стула, а также частотой эпизодов плача, беспокойства, метеоризма, колик и срыгиваний у детей, получавших смесь с синбиотиком и стандартную смесь без синбиотика, выявлено не было. Исследование микрофлоры и иммунологических показателей не проводили. Тем не менее было продемонстрировано, что эти смеси безопасны и удовлетворительно переносятся детьми.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования бифидогенных и иммуногенных свойств детских молоч-

Рис. 4. Пребиотики Immunofortis — запатентованная смесь пребиотиков, позволяющая максимально воспроизвести бифидогенный и иммуногенный эффекты грудного молока



Примечание:

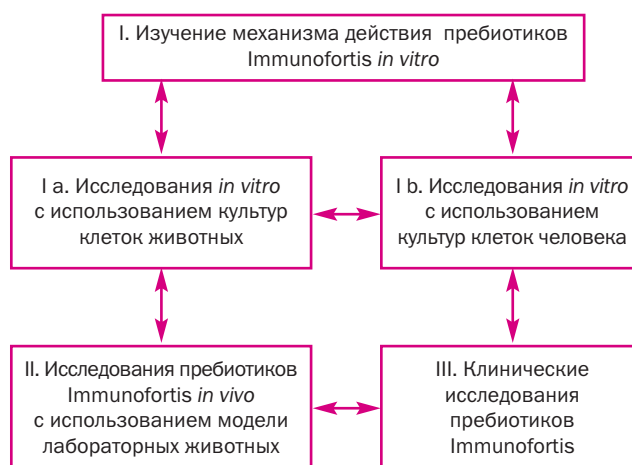
90% GOS: короткоцепочечные -Галакто-ОлигоСахариды; 10% FOS: длинноцепочечные b-Фрукто-ОлигоСахариды.

ных смесей, содержащих иммунонунтриенты. Исследования должны быть рандомизированными, плацебо контролируруемыми, правильно спланированными и адекватно проведенными, с соответствующими критериями включения/исключения и достаточным размером выборки.

Хорошо известным способом повышения бифидогенности смесей для искусственного вскармливания является добавление в них пребиотиков. Пребиотики — частично или полностью неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп полезных бактерий, обитающих в толстой кишке [13].

Олигосахариды грудного молока обладают пребиотическими свойствами. Они не расщепляются пищеварительными ферментами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и достигают толстой кишки в неизменном виде, где и выполняют свою функцию, составляя субстрат для роста бифидо- и лактобактерий. Так как в составе микрофлоры детей на грудном вскармливании преобладают бифидобактерии, добавление в детские молочные смеси пребиотиков является одним из наиболее эффективных и физиологических методов повышения бифидогенности питания. С этой целью в научно-исследовательском центре Nutricia была разработана смесь пребиотиков Immunofortis. Она содержит 90% короткоцепочечных галактоолигосахаридов и 10% длинноцепочечных фруктоолигосахаридов. Это соотношение было подобрано таким образом, чтобы распределение

Рис. 5. Стадии исследования пребиотиков Immunofortis для подтверждения иммунного эффекта в составе детской молочной смеси (согласно рекомендациям WHO, ILSI, FDA)



молекул по размерам максимально соответствовало их распределению в грудном молоке с целью достижения максимального функционального сходства с бифидогенным и иммуногенным эффектами грудного молока (рис. 4).

Исследования, проведенные в течение последних двух десятилетий, достоверно подтвердили полезные свойства смеси галакто- и фруктоолигосахаридов указанной

Рис. 6. Влияние пребиотиков Immunofortis на формирование здоровой микрофлоры кишечника. Доношенные дети, после 28 дней вскармливания (Moro et al., 2002)

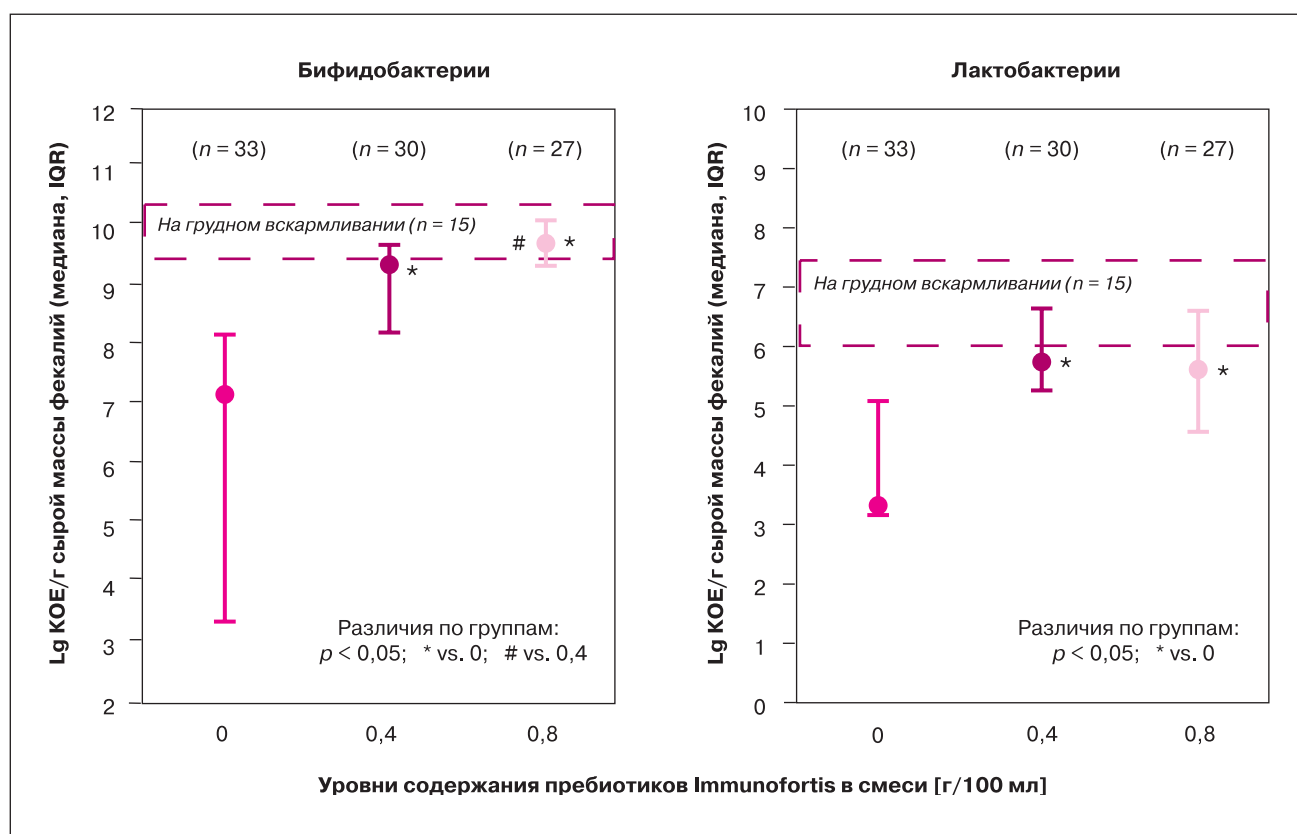
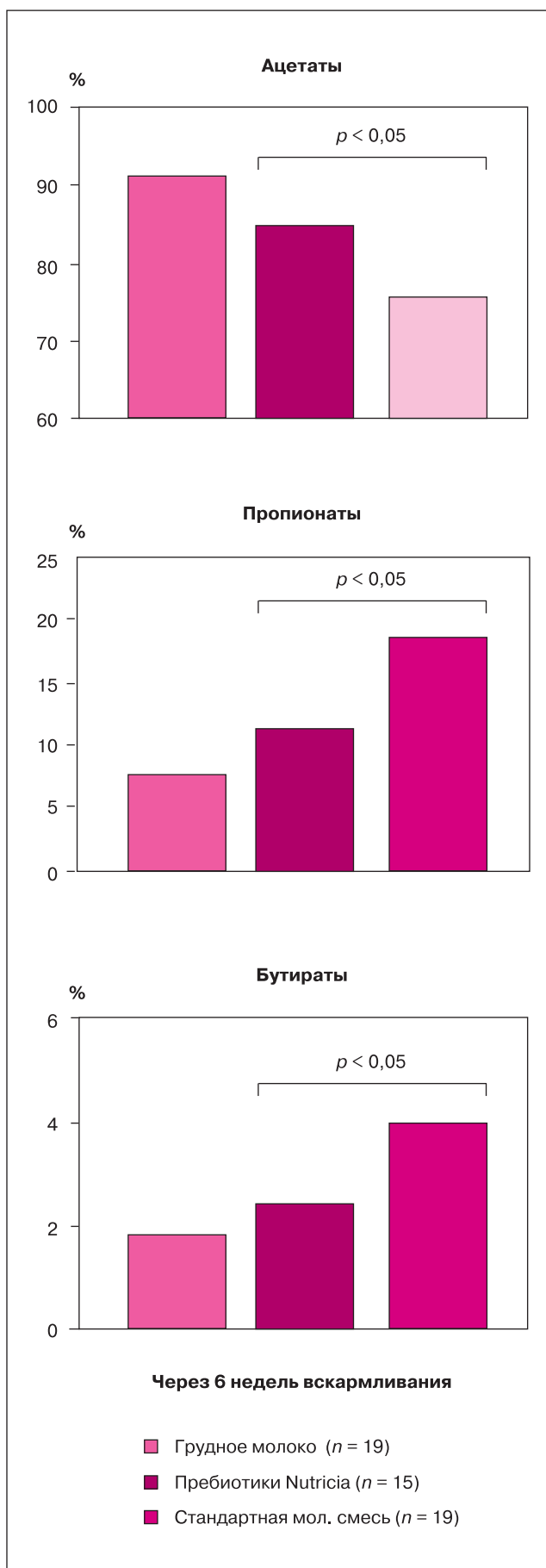


Рис. 7. Профиль короткоцепочечных жирных кислот, образующихся в процессе ферментации пребиотиков Immunofortis



смеси пребиотиков. Ее благоприятное действие на процесс пищеварения и иммунную систему детей доказано с помощью различных аналитических и лабораторных методик, а также большим количеством клинических исследований, проведенных **в несколько стадий** в соответствии с рекомендованными международными стандартами (рис. 5).

БИФИДОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕБИОТИКОВ

В ходе двойных слепых плацебо контролируемых исследований продемонстрировано, что детские смеси Nutrilon индуцируют правильное развитие кишечной микрофлоры с преобладанием молочнокислых бактерий, таких как бифидо- и лактобактерии. Этот эффект отмечен как у доношенных, так и у недоношенных детей [14, 15] (рис. 6). Кроме того, определена способность смеси галакто- и фруктоолигосахаридов изменять уже сложившийся состав кишечной микрофлоры у детей в возрасте 4–12 нед, которые по меньшей мере первые 4 нед своей жизни находились на искусственном вскармливании стандартными смесями без пребиотиков. Показано, что на 6-й неделе эксперимента доля бифидобактерий по отношению к общему количеству микроорганизмов значительно увеличивается (65% в опытной группе и 40% в контрольной группе). Видовой состав бифидобактерий в опытной группе был сходен с таковым у детей на грудном вскармливании: *B. breve*, *infantis*, *longum*, *gallicum*, *bifidum*, *adolescentis*, *catenulatum*. Штаммы *B. lactis (animalis)* и *B. dentium* отсутствовали в кишечнике детей из опытной группы, что полностью согласуется с нормальным видовым составом бифидобактерий в кишечнике грудных детей [16].

Положительное влияние Immunofortis на состав микрофлоры сопровождается благоприятными для здоровья изменениями метаболизма в кишечнике. Профиль короткоцепочечных жирных кислот, образующихся в процессе ферментации смеси пребиотиков (преобладание ацетата и низкое содержание бутирата и пропионата), оказался сходен с данными показателями при естественном вскармливании, что оказывает влияние на выработку эпителиальными клетками слизи и повышает целостность кишечного барьера. Хорошо известно, что это создает неблагоприятные условия для потенциально патогенных бактерий в кишечнике (рис. 7) [17].

ИММУННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕБИОТИКОВ

Чтобы выяснить, действительно ли Immunofortis укрепляет иммунную систему, была начата вторая стадия исследований. Как показали результаты экспериментов на мышах, смесь пребиотиков способна усиливать иммунный ответ на вакцинацию с участием Т-хелперов 1 и подавлять аллергические реакции с участием Т-хелперов 2 (рис. 8) [18].

Эти результаты нашли подтверждение во время проспективных двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследований смеси Nutrilon с пребиотиками Immunofortis у детей, входящих в группу риска развития аллергии. Частота атопического дерматита значительно снижалась в возрасте 6 мес; этот же результат сохранялся при наблюдении данной группы детей до возраста 24 мес (рис. 9) [19, 20]. Кроме того, показано, что пребиотики Immunofortis снижают частоту возникновения инфекций. В ходе рандомизированного клинического



Детская молочная смесь Nutrilon – естественное укрепление иммунной системы.

Для развития иммунной системы ребенка требуется продолжительное время. Поэтому маленькие дети наиболее подвержены различным инфекциям и заболеваниям. Грудное молоко укрепляет иммунную систему малыша в период ее формирования, снижая риск возникновения инфекционных заболеваний и аллергии, а также обеспечивая ребенка всеми питательными веществами, необходимыми для здорового роста.

Что такое IMMUNOFORTIS?

На протяжении 50 лет Научный центр компании Nutricia проводит исследования состава грудного молока, в особенности тех его компонентов, которые укрепляют иммунитет. Вот почему мы разработали IMMUNOFORTIS – запатентованный комплекс специальных пребиотиков, которые, подобно пребиотикам грудного молока, естественным образом укрепляют иммунную систему Вашего малыша. IMMUNOFORTIS содержится в молочных смесях Nutrilon, Nutrilon Комфорт и Nutrilon Гипоаллергенный.

IMMUNOFORTIS снижает вероятность кишечных инфекций и инфекций верхних дыхательных путей



ВАЖНО!

Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Только для медицинских работников.

* Источник: Bruzzese E et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42 (5): E 95.

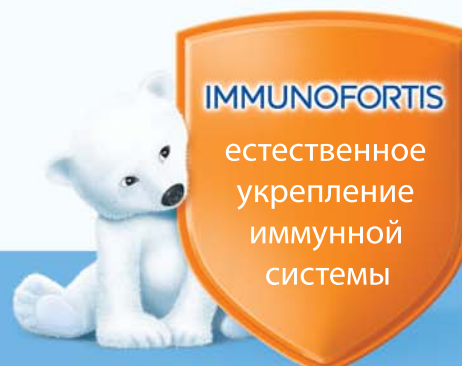


IMMUNOFORTIS. Что говорят эксперты?

Клинические исследования подтверждают, что IMMUNOFORTIS естественным образом укрепляет иммунную систему. IMMUNOFORTIS снижает вероятность кишечных инфекций на 50%, а подверженность инфекциям верхних дыхательных путей – на 46%*.

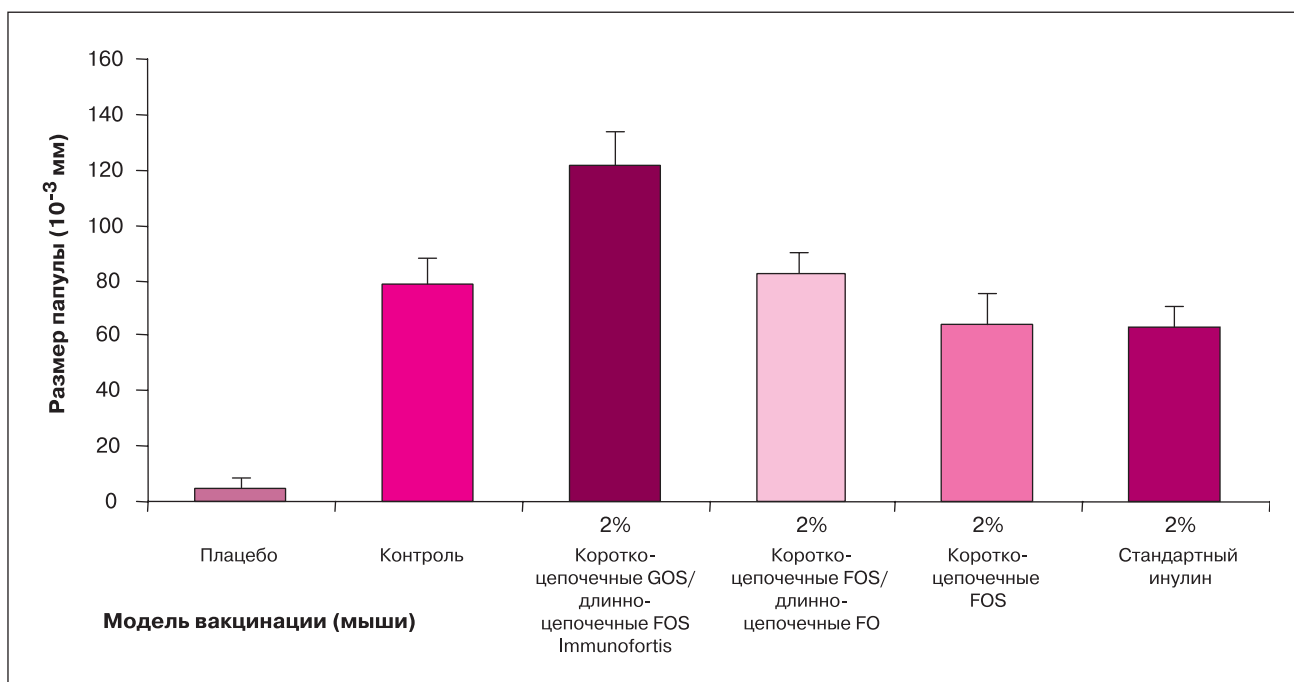
Хотите узнать больше о продуктах Nutrilon?

Позвоните нашим специалистам по телефону 8-800-200-33-88 или посетите наш сайт WWW.IMMUNOFORTIS.RU



Иммунные свойства подтверждены клиническими исследованиями.

Рис. 8. Изменение иммунного ответа у лабораторных животных под влиянием рациона, содержащего различные виды пребиотиков. Immunofortis влияет на усиление клеточного иммунитета. Другие виды пребиотиков не оказывают влияния на клеточный иммунитет (согласно требованиям WHO и ILSI)

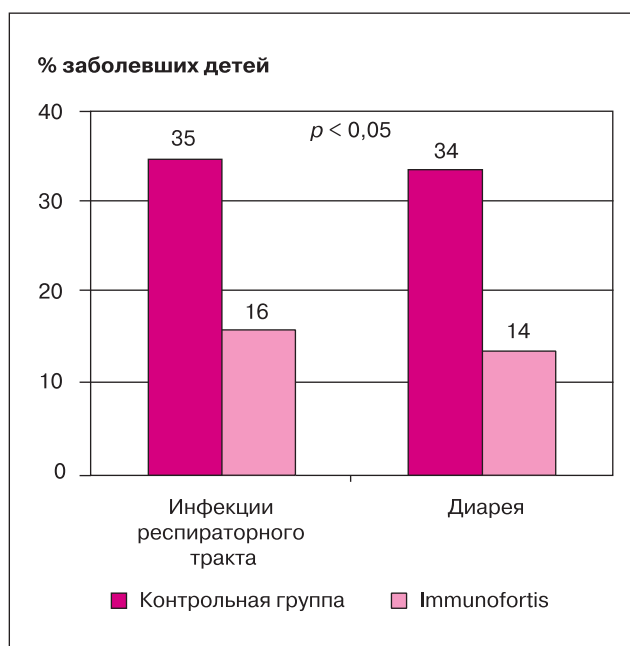


110

Рис. 9. Пребиотики Immunofortis снижают заболеваемость атопическим дерматитом у детей, наблюдавшихся до 2-летнего возраста



Рис. 10. Пребиотики Immunofortis снижают заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей и диареей у детей (срок наблюдения 24 мес)



исследования выявлено, что у детей, в раннем возрасте получавших молочные смеси с пребиотиками Immunofortis, в отсроченном периоде наблюдения (в возраст 9 и 24 мес) частота диареи и инфекций верхних дыхательных путей была ниже, чем у детей, получавших традиционные смеси без пребиотиков (рис. 10) [20, 21].

Результаты клинических исследований, включая результаты двухлетнего исследования детей с высоким риском развития аллергии, а также новые данные о влиянии пребиотиков Immunofortis на снижение заболеваемости детей инфекционными болезнями были неоднократно представлены на конференциях Европейского общества

детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) и на других международных конгрессах.

С учетом постоянного совершенствования состава и свойств продуктов для детей раннего возраста пребиотики олигосахариды являются пищевым компонентом,

вызывающим огромный интерес у исследователей, благодаря их уникальной способности максимально близко воспроизводить ряд важнейших свойств грудного молока. Поэтому изучение долговременных положительных эффектов пребиотиков Immunofortis будет продолжено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levy J. Immunonutrition: the pediatric experience // Nutrition. — 1998. — № 14. — P. 641–647.
2. Aggett O., Agostoni C., Goulet O. et al. The nutritional and safety assessment of breast milk substitutes and other dietary products for infants: a commentay by the ESPGHAN Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — № 32. — P. 256–258.
3. Radke et al. Phosphate concentration. Das reduction in infant formula feeding modify the micrio-ecology of intestine? // Monatsschr Kinderheilkd. — 1992. — V. 140 (9 Suppl. 1). — P. 40–44.
4. Balmer et al. Diet and faecal flora in newborn: casein and whey proteins // Arch. Dis. Child. — 1989. — V. 64, № 12. — P. 1678–1684.
5. Rochat F., Brown C.A., Hager C. et al. Effect of a formula with adapted protein profile on intestinal microbiota and growth of infants // JPGN. — 2005. — V. 41, № 4. — P. 508.
6. Penders J. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // Pediatrics. — 2006. — V. 118, № 2. — P. 511–521.
7. Rinne M.M. et al. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2005. — V. 43, № 1. — P. 59–65.
8. Ziegler E.E., Jeter J.M., Drulis J.M. et al. Addition of a probiotic to a reduced protein formula: growth, nutrition retention and health effects // JPGN. — 2003. — V. 37, № 3. — P. 388 (abstract 182; presented at the North America Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and nutrition annual meeting).
9. International Assotiation of Infant Food Manufactures. IFM's Advisory Committee on Child Health and Nutrition, May 2005.
10. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind. Placebo-controlled trials // JPGN. — 2001. — V. 33 (suppl. 2). — S. 17–25.
11. Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — № 16. — P. 1461–1467.
12. Puccio G., Cajozzo C., Meli F. et al. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live Bifidobacterium longum BL999 and prebiotics // Nutrition. — 2007. — № 23. — P. 1–8.
13. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microflora: introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. — 1995. — № 125. — P. 1401–1412.
14. Moro G. et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants // JPGN. — 2002. — № 34. — P. 291–295.
15. Boehm G. et al. Supplementation of an oligosaccharides mixture to a bovine milk formula increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2002. — V. 86, № 3. — P. 178–81.
16. Knol J., Steenbakkers G.M.A. et al. Bifidobacterial species that are present in breast-fed infants are stimulated in formula-fed infants by changing to a formula containing prebiotics // JPGN. — 2002. — V. 34, № 4. — P. 477.
17. Knol J. et al. Colon microbiota in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breastfed infants // GPGN. — 2005. — № 40. — P. 36–42.
18. Vos A.P. et al. A mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides shows prebiotic effect and enhances systemic cellular immune responsiveness in mice // GPGN. — 2004. — V. 39 (Suppl. 1). — S88–9.
19. Moro et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // Arh Dis Child. — 2006. — № 91. — P. 814–819.
20. Arslanoglu S., Moro G., Schmitt J. et al. Early Dietary Intervention with a Mixture of Prebiotic Oligosaccharides Reduces the Incidence of Allergic Manifestations and Infections during the First Two Years of Life // The Journal of Nutrition. — 2008. — № 138. — P. 1091–1095.
21. Boehm G., Stahl B., Garssen J. et al. Prebiotics in infant formulas — Immune modulators during infancy // Nutrafoods. — 2005. — № 4. — P. 51–57.

Пишут детские врачи — члены Союза педиатров России

Итак, свершилось. Наконец-то, впервые в истории Европейских конгрессов, благодаря инициативе Союза педиатров России и Научного центра здоровья детей РАМН, российский десант в числе 250 педиатров высадился на берега Босфора, в древний город Стамбул, бывшую столицу двух великих империй.

Принципиально организация Европейского конгресса ничем не отличается от проведения наших, российских конгрессов. По обсуждаемой тематике отечественные конгрессы, на мой взгляд, охватывают больший диапазон проблем. Вместе с тем, на симпозиумах подкупала инструментальная составляющая докладов, где демонстрировались исследования с применением методик, которые пока недоступны российской педиатрической науке (например, на 9 симпозиуме «New trends in immunological therapy»).

Успешное выступление российских педиатров (Л.М. Рошаля, Е.И. Алексеевой и др.) на конгрессе в Стамбуле показывает, что нам есть чем поделиться с европейскими коллегами. Естественно, самой большой сложностью для большинства российских педиатров, слабо владеющих английским языком, была проблема общения с коллегами из других стран. В целом турецкий дебют участия в Европейских конгрессах столь большой группы отечественных педиатров следует считать вполне успешным, и, выражаясь футбольной терминологией, можно отметить, что мы вышли из стадии предварительных игр в «финальную пулю».

Руководитель Астраханского регионального отделения общественной организации «Союз педиатров России», профессор А.А. Джумагазиев

В практику педиатра

Ю.Б. Белан, Н.А. Полянская

Омская государственная медицинская академия

Применение энтеросорбентов в комплексной терапии моно- и микствариантов ротавирусной инфекции у детей

В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМОТРЕН ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА — ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ. НЕОБХОДИМО ОТМЕТИТЬ, ЧТО ПОСЛЕДНИЕ УЧАСТВУЮТ НЕ ТОЛЬКО В ВЫВЕДЕНИИ ЭНДО- И ЭКЗОТОКСИНОВ ИЗ ОРГАНИЗМА, НО И В ЭЛИМИНАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ. АВТОРЫ УБЕДИТЕЛЬНО ПОКАЗАЛИ ПРЕИМУЩЕСТВО ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ДАННОЙ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИЕ — ЗНАЧИТЕЛЬНО СОКРАТИЛИСЬ СРОКИ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ И ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ, ДЕТИ.

112

Контактная информация:

Белан Юрий Борисович,
доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой детских инфекционных
болезней Омской государственной
медицинской академии
Адрес: 644029, Омск,
ул. 19 Партсъезда, д. 16,
тел. 8 (3812) 67-32-00
Статья поступила 12.04.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Острые кишечные инфекции являются одной из важнейших проблем детской инфекционной патологии в связи с высоким уровнем заболеваемости и значительной частотой развития тяжелых форм болезни. Необходимо отметить, что 60–65% всех случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) регистрируется среди детского населения. Особенно высока заболеваемость детей раннего возраста (до 70%). В последние годы до 50–80% случаев острых кишечных инфекций у детей связывают с вирусным поражением [1, 2]. Одним из основных этиологических агентов острых гастроэнтеритов являются ротавирусы (15–20% — среди всех острых гастроэнтеритов и до 80% — среди кишечных инфекций вирусной этиологии) [2]. Необходимо отметить, что у 10–15% всех детей с ротавирусной инфекцией (РВИ) диагностируют сочетание ротавирусного гастроэнтерита с острой респираторной вирусной инфекцией (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция и т.п.) [1–4]. Кроме упомянутых вирусно-вирусных микст-инфекций у детей могут встречаться вирусно-бактериальные микст-инфекции — сочетания ротавирусного гастроэнтерита и бактериальных кишечных инфекций (дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз) [1, 2, 4].

Наиболее часто РВИ протекает с клиникой острого гастроэнтерита. Синдром гастроэнтерита характеризуется развитием диареи, снижением аппетита, появлением урчания и болей в животе, тошноты и рвоты. Наиболее типичен для ротавирусного гастроэнтерита обильный водянистый пенистый стул желтого или желто-зеленого цвета. Боль локализуется преимущественно в верхней половине живота или может быть диффузной, различной интенсивности. Почти всегда она сопровождается громким урчанием в животе [1–4]. У половины детей частота стула увеличивается до 5 раз в сутки, у 40% — до 10 раз и у 10% — более 10 раз в сутки. Стул носит преимущественно энтеритический (у 80% больных) или энтероколитический (у 20% детей) характер. Примесь зелени и слизи в кале при энтероколитическом синдроме появляется обычно не ранее 2–3-го дня от начала диареи [3–4].

Yu.B. Belan, N.A. Polianskaya

Omsk State Medical Academy

Enterosorbent application in the complex therapy of mono- and mixed variants of the rotaviral infection among children

THE GIVEN ARTICLE HIGHLIGHTS AN IMPORTANT ASPECT OF THE ACUTE ENTERIC INFECTIONS AMONG THE INFANTS — APPLICATION OF THE ENTEROSORBENTS. NOTEWORTHY TO SAY THAT THE LATTER TAKES PART NOT ONLY IN THE EGESTION OF THE ENDO- AND EXOTOXINS FROM THE HUMAN ORGANISM BUT ALSO IN THE ELIMINATION OF A CAUSATIVE AGENT. THE AUTHORS CONVINCINGLY SHOWED AN ADVANTAGE OF MEDICATIONS FROM THIS GROUP IN THE TREATMENT, AS THEY DRASTICALLY REDUCED THE RELIEF TERMS FOR THE DISEASE SYMPTOMS AND PATIENTS RECOVERY.

KEY WORDS: ACUTE ENTERIC INFECTIONS, ROTAVIRAL INFECTION, TREATMENT, ENTEROSORBENTS, CHILDREN.

Когда ребенку показана эффективная энтеросорбция...



...на помощь придет

НЕОСМЕКТИН

новое поколение адсорбентов

- Ⓢ содержит смектит диоктаэдрический (североамериканский источник смектитной глины)
- Ⓢ обладает комплексным действием:
 - селективно адсорбирует токсины бактерий, вирусы, желчные соли, кишечные газы;
 - нейтрализует избыток кислотности;
 - оказывает гастропротекторное действие
- Ⓢ эффективен в лечении широкого спектра заболеваний (диарея инфекционного и неинфекционного происхождения, колиты, гастриты, атопический дерматит, пищевая аллергия)
- Ⓢ доказанная безопасность
- Ⓢ применяется у детей с 0 лет



Намного реже, у 3–5% детей преимущественно старше трех лет, встречается гастритическая форма РВИ. При этом отмечаются все основные признаки болезни, за исключением диареи. Выделение ротавирусного антигена в кале и диагностические титры антител к ротавирусному антигену в сыворотке крови в динамике с нарастанием в 2–4 раза подтверждают диагноз.

При острых кишечных инфекциях не только патогенетической, но и этиологической терапией является энтеросорбция. Сорбенты делятся на угольные (активированный уголь), волокнистые (билигнин, полифепан), низкомолекулярные поливинилпирролидоны (энтеродез, энтеросорб), естественные пористые природные (смектит диоктаэдрический, каолин, атапульгит); ионно-обменные смолы (холестирамин) и др. Все они представляют собой мельчайшие частицы с очень большой сорбирующей поверхностью. Энтеросорбенты, связывая эндо- и экзотоксины возбудителей, оказывают существенное дезинтоксикационное действие. Кроме того, они способны фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, «выключая» их из патологического процесса. Важно, что энтеросорбенты практически не изменяют состав нормальной флоры кишечника. Нужно помнить, что их нельзя давать одновременно с другими лекарствами и питанием во избежание адсорбции и выведения последних из организма.

Действующим веществом Неосмектина (ОАО «Фармстандарт», Россия) является смектит диоктаэдрический. Образуя поливалентные связи с гликопротеинами слизи, он увеличивает ее количество и оказывает цитомукопротективное действие, что характеризуется стабилизацией слизистого барьера. В то же время указанный сорбент обладает и селективными сорбционными свойствами, которые определены его дискоидно-кристаллической структурой. Он не влияет на моторику кишечника, не всасывается и выводится в неизменном виде из организма. В связи с этим применение энтеросорбента, обладающего не только сорбционными, но и выраженными цитомукопротекторными свойствами, представляется весьма перспективным в составе комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности нового отечественного энтеросорбента Неосмектин в комплексной терапии среднетяжелых форм моно- и микстротавирусной инфекции у детей раннего возраста.

Работа проведена на базе кафедры детских инфекционных болезней Омской государственной медицинской академии в детском инфекционном стационаре МУЗ ОГКБ № 1 имени А.Н. Кабанова г. Омска.

Под наблюдением в отделении кишечных инфекций находилось 30 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Детей первого года жизни было 14 (46,6%), от 1 года до 3 лет — 16 (53,4%). Контрольную группу составили 10 детей в возрасте 13 ± 3 мес.

На искусственном вскармливании с первых недель жизни находилось все дети из контрольной группы и 26 детей (86,7%) основной группы, на грудном — 4 ребенка (13,3%).

На стационарное лечение дети поступали преимущественно на 1–2-й день болезни, реже — на 3-й день, в состоянии средней степени тяжести с умеренно выраженными симптомами интоксикации. Начало болезни у всех наблюдавшихся пациентов было острым (повышение температуры тела до

37,5–39°, отказ от еды). Вялость, повторная или многократная рвота до 5 раз отмечалась у 62,5% больных в первые сутки заболевания.

Одновременно с рвотой или на следующий день появлялась диарея без патологических примесей с кратностью от 3–4 до 10 раз в сутки. По характеру стул был жидкий, водянистый, иногда пенистый, обильный желто-зеленого цвета.

На основании клинических и лабораторных данных (общий анализ крови, копрограмма, ИФА с Ag ротавируса, кал на наличие условно-патогенной флоры), ротавирусная этиология заболевания была подтверждена в основной группе у 23 детей (76,6%) как моновариант, микстинфекция с условно-патогенной флорой выявлена у 7 (23,4%) пациентов. В контрольной группе в 100% случаев установлена ротавирусная моноинфекция.

При ротавирусной инфекции пациенты основной группы дополнительно к базисной терапии (оральная регидратация, диета, ферменты, симптоматические препараты) получали смектит диоктаэдрический 4-х дневным курсом. При сочетанной вирусно-бактериальной инфекции всем больным назначался антибактериальный препарат.

При включении в комплексную терапию ОКИ вирусной этиологии энтеросорбента Неосмектина, по сравнению с группой, не получавшей данный препарат, обратное развитие симптомов интоксикации и изменений со стороны желудочно-кишечного тракта происходило быстрее. В этой группе больных симптомы интоксикации уже на 2-й день купировались у 22 (73%) детей, а на 3-й день — у 28 (93%) пациентов, в то время как в группе сравнения лишь у 6 детей ($\chi^2 = 6,54$ $p = 0,016$). У детей, получавших энтеросорбент, быстрее нормализовалась температура тела, прекращалась рвота и купировались явления метеоризма. На 3-й день лечения практически у всех больных основной группы прекратилась рвота (83,3%), в то время как в группе сравнения рвота в эти сроки купировалась только у 70% ($p < 0,05$). Одновременно с исчезновением лихорадки, рвоты и вздутия живота при лечении смектитом быстрее происходила и нормализация стула. В первую очередь отмечалось уменьшение частоты диареи, и, соответственно, характера стула.

В контрольной группе больных средняя частота стула в первые сутки лечения сохранялась той же выраженности, соответственно, и скорость изменения характера стула в течение заболевания оставалась замедленной.

Следует отметить, что динамика показателей крови, не смотря на сходные тенденции, характеризовалась более позитивными сдвигами в группе детей, получавших в комплексном лечении смектит диоктаэдрический.

На 4-й день лечения у всех больных основной группы наступало клиническое выздоровление с нормализацией стула, при этом в группе сравнения в эти сроки клиническое выздоровление имело место лишь в 80% случаев ($\chi^2 = 6,32$ $p = 0,012$). Таким образом, включение в комплексную терапию при моно- и микствариантах ротавирусной инфекции у детей энтеросорбента Неосмектин способствует более быстрому исчезновению симптомов интоксикации и экзикоза, лихорадки, купированию явлений метеоризма и диарейного синдрома.

Средняя продолжительность острого периода ротавирусной инфекции у детей раннего возраста при применении смектита не превышает 4 дней, что достоверно меньше сроков для лиц, получавших только базовую терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боковой А.Г. Интенсивная терапия в педиатрии. Сетевой учебник / Совместный проект педиатров США, Испании, России и Франции. — <http://picuBOOK.net>.
2. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. — СПб.: Лань, 2000. — С. 272.

3. Лагир Г.М., Горегляд Н.С., Булдык Е.А. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей в условиях поликлиники: Метод. рекомендации — Мн.: МГМИ, 2000. — С. 41.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — С. 454–462.

Л.К. Асламазян, Т.С. Шаипов, Э.И. Пильгуй

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения мометазона фуруата в лечении фотодерматозов у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АКТУАЛЬНОЙ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ — ФОТОДЕРМАТОЗОВ, А ИМЕННО, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СОЛНЕЧНОГО ОЖОГА И ПОЛИМОРФНОГО ФОТОДЕРМАТОЗА. АВТОРЫ АКЦЕНТИРУЮТ ВНИМАНИЕ НА НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (ПРИМЕНЕНИЕ СОЛНЦЕЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ И ОГРАНИЧЕНИЕ НАХОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ НА СОЛНЦЕ) И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИИ ФОТОДЕРМАТОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ, ТЯЖЕСТИ ПРОЦЕССА И ПРИЧИНЫ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ. ПОДРОБНО ПРЕДСТАВЛЕН НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ — НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ, В ЧАСТНОСТИ, МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА. ЕГО НАЗНАЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАНО, ТАК КАК ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ЯВЛЯЮТСЯ КЛЮЧЕВЫМИ МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ В КОЖЕ ПРИ ФОТОДЕРМАТОЗАХ. АВТОРАМИ ПОКАЗАНА ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФОТОДЕРМАТОЗОВ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФОТОДЕРМАТОЗЫ, СОЛНЕЧНЫЙ ОЖОГ, ПОЛИМОРФНЫЙ ФОТОДЕРМАТОЗ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МОМЕТАЗОНА ФУРОАТ.

115

Контактная информация:

Асламазян Лианна Камсаровна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением
восстановительного лечения детей
с болезнями кожи Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92
Статья поступила 22.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

В последние годы резко возросло количество больных, страдающих различными фотодерматозами. К факторам, влияющим на развитие данной группы заболеваний, относятся:

- фототип кожи;
- время суток и длительность нахождения под прямыми солнечными лучами;
- повышенная солнечная активность;
- наличие хронических заболеваний;
- прием лекарств, вызывающих фотосенсибилизацию, и др.

Фотодерматозы делятся на несколько групп в зависимости от факторов, вызывающих данное заболевание. Выделяют фототоксические, фотоаллергические, идиопатические, метаболические и алиментарные, а также наследственные фотодерматозы.

Чаще всего в педиатрической практике наблюдают фототоксический вариант данной болезни, а именно, **солнечный ожог**, который представляет собой острое воспаление кожи в ответ на действие ультрафиолетового (УФ) излучения (естественного или искусственного). Основным медиатором воспалительных реакций, вызванных ультрафиолетовыми лучами, является

L.K. Aslamazian, T.S. Shaipov, E.I. Pilguy

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

Experience of mometasone application for the treatment of photodermatoses among children

THE AUTHORS DESCRIBED THE EXPERIENCE OF THE TOPICAL GLUCOCORTICOID MOMETASONE APPLICATION AMONG CHILDREN WITH PHOTODERMATOSES (SOLAR BURNS, PHOTOCONTACT DERMATITIS). THEY CAME TO CONCLUSION THAT THE MEDICATION WAS HIGHLY EFFICIENT AND WELL TOLERABLE.

KEY WORDS: PHOTODERMATOSES, TREATMENT, MOMETASONE, CHILDREN.

гистамин. Кроме того, в патогенезе солнечного ожога участвуют и другие медиаторы воспаления — серотонин, простагландины, лизосомальные ферменты и кинины. Полагают, что у человека главным медиатором, запускающим весь каскад воспалительных изменений, служит интерлейкин 6 (ИЛ 6), уровень которого достигает максимума через 6 ч после облучения.

Напомним, что ультрафиолетовое излучение, обладая малой проникающей способностью, поглощается поверхностными слоями кожи на глубине 0,1–1 см. Процессы поглощения и проницаемости кожи зависят не только от свойств кожного покрова (толщины эпидермиса, его пигментации, степени гидратации и кровоснабжения, содержания каротиноидов и т.д.), но и от длины волн УФ-излучения. В оптическом диапазоне длин волн ультрафиолетовое излучение занимает участок от 100 до 400 нм. Биологические эффекты в трех спектральных участках существенно различаются, поэтому выделяют следующие диапазоны:

- длинноволновый диапазон, УФ-А (UVA, 315–400 нм);
- средний диапазон, УФ-В (UVB, 280–315 нм);
- коротковолновый, УФ-С (UVC, 100–280 нм).

Известно, что чем короче длина волны, тем более агрессивнее ее воздействие на кожу. Так, УФ-С волны обладают самой высокой энергией и самой опасной частью УФ-спектра. Но почти все лучи этой длины волны полностью поглощаются озоновым слоем атмосферы. До 85–90% УФ лучей диапазона В проникают через все слои эпидермиса, и до 10–15% этих лучей достигает сосочкового слоя дермы. Именно с действием этих лучей связана выработка клетками эпидермиса пигмента меланина и формирование загара. Влияние УФ-В излучения вызывает наиболее выраженные фотохимические реакции в эпидермисе, приводя к образованию свободнорадикальных соединений, которые, в свою очередь, вступают в реакцию с молекулами ДНК и другими белковыми структурами. Эти взаимодействия могут привести к изменению генетического аппарата клетки и другим неблагоприятным последствиям: повреждению клеток Лангерганса, дегрануляции тучных клеток, явлениям дискератоза и т.д. УФ-А обладают наименьшей энергией, но наиболее выраженной проникающей способностью (вплоть до ретикулярного слоя дермы), в связи с чем могут вызвать дегенерацию коллагеновых волокон и формирование аномального эластина [1–3].

Возвращаясь к фототоксическому варианту фотодерматоза, наиболее подвержены данному заболеванию дети с первым и вторым типом светочувствительности кожи по Фицпатрику (табл. 1). Доказано, что один и более солнечных ожогов в детском возрасте являются значимым

фактором в развитии злокачественных меланоцитарных новообразований кожи в зрелом возрасте [4, 5].

Повышенное излучение ультрафиолетового и видимого диапазонов может вызывать обострения хронических дерматозов и/или даже манифестацию тяжелых болезней, таких как атопический дерматит, болезнь Девержи, вирусные и грибковые поражения кожи, красный плоский лишай, угревая болезнь, псориаз, розовые угри, себорейный дерматит, системная красная волчанка и др. В настоящее время существует много различных препаратов для лечения и профилактики фотодерматозов. Профилактические мероприятия в основном связаны с применением солнцезащитных средств и ограничением нахождения детей на солнце. Лечение фотодерматозов зависит от формы, тяжести процесса и причины их возникновения. Терапия должна быть комплексной и включать в себя применение антиоксидантных препаратов, таких как бета-каротин, витамин Е. Также при тяжелых формах возможно системное применение глюкокортикостероидов (ГКС) [4,6].

Наиболее эффективным методом лечения фототоксических и фотоаллергических реакций на коже является наружная терапия с применением топических ГКС последнего поколения. Полагают, что противовоспалительный эффект местных глюкокортикостероидов в коже и других тканях реализуется при участии различных механизмов, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами [7, 8]. Суть его состоит в том, что гормон-рецепторный комплекс, проникая в ядро клеток-мишеней в коже (кератиноциты, фибробласты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты), увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез пептидов, называемых липокортинами. Они ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы A_2 и тем самым уменьшают образование медиаторов воспаления — эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов) из фосфолипидов. Кроме того, глюкокортикостероиды снижают активность гранулоцитов и лимфоцитов [9]. Антипролиферативное действие ГКС связано с уменьшением синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК, в клетках базального слоя эпидермиса и фибробластах дермы [10–12]. Таким образом, при местном использовании стероидосодержащих мазей достигается основная цель — купируется зуд, уменьшаются воспалительные явления в коже.

Одним из препаратов, эффективно используемых при лечении данной патологии, является мометазона фураат (Элоком, Шеринг-Плау, Бельгия). Мометазона фураат так же, как и другие глюкокортикостероиды местного применения, обладает противовоспалительным, противозудным и антиэкссудативным действием. Однако у него есть

Таблица 1. Типы светочувствительности кожи по Фицпатрику

Тип	Цвет кожи (конституциональная пигментация)	Реакция на солнечное излучение
I	Белый	Кожа не загорает, легко получает солнечный ожог
II	Светлый	Кожа загорает с трудом, легко получает ожог
III	Светлый	Легкий ожог, который переходит в загар
IV	Смуглый	Кожа легко загорает
V	Коричневый	Кожа легко загорает
VI	Черный	Кожа становится темнее

ЭЛОКОМ®

мометазона фууроат 0,1%

Эталон лечения аллергодерматозов у детей и взрослых¹



- **Быстрое наступление клинического эффекта²**
противовоспалительного, противозудного и антиэкссудативного
- **Высокая безопасность**
обладает высоким уровнем системной и местной безопасности, сравнимой с 1% гидрокортизоном^{2,3}
- **Удобство применения**
нанесение на кожу 1 раз в сутки, без цвета и запаха
- **Три формы Элокома (крем, мазь, лосьон)**
для любой локализации и стадии воспалительного процесса

1. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей. Издание 3-е/Под ред. Ю.В. Сергеева – М.: МВД, 2006, с.96.

2. Medansky et al. Clinical Investigations of mometasone furoate – a novel nonfluorinated, topical corticosteroid. *Seminars in Dermatology*, 1987; Vol 6, 2: 94-100.

3. Prakash A. et al. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998, 55 (1): 145-163

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Элоком (Elocom)

Мометазона фууроат 0,1% лосьон, крем, мазь.

Синтетический кортикостероид для местного применения с незначительной абсорбцией (0,7% – для лосьона и мази, 0,4% – для крема). Обладает противовоспалительным, противозудным и антиэкссудативным действием.

Показания к применению: стероид-чувствительные дерматозы у взрослых и детей с 2-х летнего возраста.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата

Дозы: несколько капель лосьона или тонкий слой крема (мази) на пораженные участки 1 раз в день.

Побочное действие: жжение, покраснение, угри, зуд, фолликулит, раздражение и сухость кожи, гипертрихоз, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, вторичная инфекция, потница, стрии (при применении мази возможно развитие атрофии кожи, фурункулеза).

Меры предосторожности: не назначается детям до 2-х лет, крем и мазь не предназначены для применения в офтальмологии, не следует наносить на участки, охватываемые подгузниками. Если это не рекомендовано врачом, крем не следует наносить на лицо, в область подмышечных и паховых складок. При применении топических стероидов (особенно, у детей) возможно обратимое подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, симптомы надпочечниковой недостаточности после отмены препарата, развитие синдрома Кушинга, внутричерепной гипертензии. Элоком следует применять при беременности в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальную угрозу для плода. Кормящим женщинам применять с осторожностью.

Лекарственные взаимодействия не описаны.

Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.
Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

П №013256/03-2001 от 01.08.06 – лосьон
П №013256/02-2001 от 01.08.06 – крем
П №013256/01-2001 от 01.08.06 – мазь

Представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: +7 (495) 916 7100. Факс: +7 (495) 916 7094

Schering-Plough

Таблица 2. Сроки исчезновения клинических проявлений фотодерматозов у детей наблюдаемой группы

Форма фотодерматоза	Сроки применения	Исчезновение субъективных ощущений	Исчезновение объективных явлений	Полный регресс высыпаний
Фотоаллергический дерматит	10 дней	на 3 день	на 7 день	на 10 день
Солнечный ожог	12 дней	на 4 день	на 9 день	на 14 день

ряд преимуществ — более длительное действие после аппликации, что позволяет применять его один раз в день, а также подавление синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО α) (внегеномный механизм действия). Таким образом, применение мометазона фууроата следует расценивать как патогенетически обоснованное, поскольку, как было указано выше, именно провоспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами воспаления в коже [7, 9, 13].

Еще одним преимуществом мометазона фууроата является то, что частота побочных эффектов сравнима с таковой у самого безопасного ГКС — гидрокортизона. Кроме того, проникновение препарата и его метаболитов из кожи в кровь незначительно, время полужизни мало, а связывание с транскортином велико, что определяет отсутствие системных побочных эффектов (препарат не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему). Важным достоинством препарата также можно считать существование в трех лекарственных формах (0,1% крем, 0,1% мазь, 0,1% лосьон), что определяет возможность его применения на разных стадиях воспалительного процесса с различной локализацией. Крем благодаря уникальному составу своей основы (по типу «масло в воде») концентрируется в верхних слоях эпидермиса, что позволяет мягко купировать острые воспалительные процессы. Основа крема дает возможность использовать его вместо применявшихся ранее примочек. Мазь способствует опти-

мальному проникновению лекарственного вещества в кожу, не содержит аллергенов [8, 14].

Нами в течение двух лет накоплен опыт успешного применения мометазона фууроата при солнечных ожогах и фотоаллергических реакциях. Под наблюдением находилось 65 детей в возрасте от 5 до 16 лет. У 43 из них был диагностирован фототоксический дерматит (солнечный ожог), у 22 — полиморфный фотоаллергический дерматит. У большинства пациентов поражение локализовалось на коже лица, верхних конечностей, плеч, спины. Фототоксический дерматит проявлялся сливной эритемой ярко-красного цвета, незначительным отеком и везикулезными элементами. Полиморфный фотодерматит проявлялся эритемой, папулезными элементами и сопровождался выраженным зудом и шелушением. В обеих группах детям назначался мометазона фууроат в форме крема 1 раз в день в течение 5 дней, затем — в форме мази в течение 7 дней.

Эффективность препарата оценивалась по следующим критериям: исчезновение эритемы, субъективных ощущений, таких как зуд и болезненность, регресс папулезных и везикулезных элементов. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Таким образом, данные литературы и результаты наших собственных исследований свидетельствуют о том, что мометазона фууроат (Элоком) является эффективным, высокобезопасным средством для лечения фотодерматозов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комарова Л.А., Кирьянова В.В. Применение ультрафиолетового излучения в физиотерапии и косметологии. — СПб., 2006. — С. 17.
2. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Фототерапия. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — С. 392.
3. Озерская О.С. Косметология. — СПб., 2004. — С. 165–172.
4. Вулф К., Р. Джонсон, Д. Сюрмонд Дерматология. — 2007. — С. 286–294.
5. Уилкинсон Д., Шоу С. Дерматология. — М., 2007. — С. 36–37.
6. Нобель Дж. Общая врачебная практика. — М.: Практика, 2005. — С. 797–799.
7. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 2. — С. 27–30.
8. Vernon H.J., Lane A.T., Waston W. Comparison of mometasone furoate 0,1% cream in treatment of children atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermat. — 1991. — № 24. — P. 603–606.
9. Groth O., Juhlin L., Michaelson G. et al. Cell proliferation in epidermis during the development of contact reactions as revealed by autoradiography after injection of thymidine-H3 // Acta Derma Venerol. — 1967. — V. 47. — P. 216–221.
10. Самгин М.А., Севидова Л.Ю. Эффективность латикорта при стероидчувствительных дерматозах // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 1998. — № 1. — P. 37–38.
11. Catz H.J., Prawer S.E., Watson M.J. et al. Mometasone furoate ointment 0,1% in psoriasis // J. Dermat. — 1989. — № 28. — P. 342–345.
12. Cornell R.C. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis // Arch. dermatol. — 1985. — № 121. — P. 63–66.
13. Medansky R.S., Brody N.J., Kanof N.B. et al. // Semin. Dermatol. — 1987. — V. 6. — P. 94–100.
14. Rosenthal D., Duke E.A. A Clinical investigation of the efficacy and safety of mometasone furoate ointment 0,1% vs betamethasone valerate ointment 0,1% in treatment of psoriasis // Curr. Ther. Res. — 1988. — № 5. — P. 790–793.

Клиническое наблюдение

А.К. Геворкян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение аминокислотной смеси у больной с непереносимостью коровьего молока

ИЗВЕСТНО, ЧТО У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА ПРИЧИНОЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ЯВЛЯЕТСЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА. ЕДИНСТВЕННОЙ ВОЗМОЖНОСТЬЮ ЛИКВИДИРОВАТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕРМАТИТА У МЛАДЕНЦЕВ С ДАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, А ТАКЖЕ ОБЕСПЕЧИТЬ ИМ НОРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ. НАИБОЛЕЕ СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕБНОМУ ПИТАНИЮ — ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ. АВТОРЫ ПРЕДСТАВЛЯЮТ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ (НЕОКЕЙТ), АДАПТИРОВАННОГО ЗАМЕНИТЕЛЯ ГРУДНОГО МОЛОКА, ОБОГАЩЕННОГО НЕОБХОДИМЫМ КОМПЛЕКСОМ ВСЕХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЛЛЕРГИЯ К МОЛОЧНЫМ БЕЛКАМ, ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ, ДЕТИ.

119

Контактная информация:

Геворкян Анаит Казаровна,
кандидат медицинских наук,
и.о. главного врача НИИ
профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН,
ассистент кафедры аллергологии
и клинической иммунологии
ФППО ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (495) 967-14-20
Статья поступила 12.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

С позиции современных достижений аллергологии и клинической иммунологии пищевую аллергию рассматривают как реакцию повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, имеющую в своей основе иммунный механизм развития. Больше половины регистрируемых случаев пищевой аллергии у детей, особенно самого раннего возраста, связано с сенсibilизацией к белкам коровьего молока [1–3]. Из белков коровьего молока наибольшая аллергенная активность отмечается у β -лактальбумина и казеина. Аллергия к белкам коровьего молока выявляется у 79–89% детей до года, страдающих атопическим дерматитом, обычно манифестирует после перевода ребенка на искусственное вскармливание. При пищевой аллергии к белкам коровьего молока и отсутствии диетотерапии развивается также вторичная дисахаридазная недостаточность, преимущественно лактазная, сопровождающаяся снижением активности кишечной лактазы (фермента пристеночного пищеварения, расщепляющего лактозу на глюкозу и галактозу) и повреждением энтероцитов кишечника. В связи с этим при невозможности продолжить грудное вскармливание ребенок, имеющий риск формирования атопической болезни, должен быть переведен на вскармливание профилактическими смесями — гидролизатами на основе продуктов частичного гидролиза молочных белков, а в случае появления на первом году симптомов пищевой аллергии и атопического дерматита рекомендуется перейти на вскармливание лечебными смесями — гидролизата-

A.K. Gevorkian

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

Application of amino acid mix with a cow milk intolerant patient

THE REASON FOR ATOPIC DERMATITIS IN THE MAJORITY OF CHILDREN UNDER ONE YEAR IS KNOWN TO BE COW MILK ALLERGY. THE ONLY POSSIBILITY TO ELIMINATE THE DERMATITIS DEVELOPMENT AMONG INFANTS WITH THE PATHOLOGY AND TO ASSURE HEALTHY GROWTH IS TO PROVIDE NUTRITIONAL MANAGEMENT WITH AMINO ACID MIX. THE AUTHORS PRESENT A CLINICAL CASE OF THE EFFICIENT APPLICATION OF SUCH MIX (NEOCATE), WHICH IS AN ADOPTED INFANT MILK FORMULA, ENRICHED WITH A NECESSARY COMPLEX OF ALL NUTRIENTS, MICROELEMENTS AND VITAMINS.

KEY WORDS: COW MILK ALLERGY, NUTRITIONAL MANAGEMENT, CHILDREN.

ми на основе продуктов высокого гидролиза молочного белка [3–4].

Гидролизаты получают путем расщепления белков тепловой и/или ферментативной обработкой до свободных аминокислот и пептидов, что позволяет снизить или устранить аллергизирующие свойства смеси. Таким образом, чем выше степень гидролиза, тем ниже антигенность смеси. На сегодняшний день гидролизаты, зарегистрированные в России, различаются по многим параметрам: по субстрату и степени гидролиза, по углеводному и жировому составу [4–5]. Несмотря на большой выбор этих смесей не всегда удается достичь быстрого контроля над течением заболевания, особенно у детей с более тяжелым течением заболевания.

Выбор аминокислотных лечебных смесей, в частности, «Neocate» (Nutricia), который с успехом применяется во всем мире более 25 лет, является еще более быстрой и эффективной возможностью избавить маленьких пациентов от симптомов пищевой аллергии [2, 7–9]. Эта смесь, полностью удовлетворяющая требованиям ВОЗ, является полноценным и адаптированным заменителем грудного молока, обогащенная необходимым комплексом всех микроэлементов, витаминов, незаменимых аминокислот [9].

На данном клиническом примере мы хотели бы продемонстрировать эффективность применения аминокислотной смеси «Neocate» у девочки с пищевой аллергией. Больная А., 1 год 3 мес, обратилась в Научный центр здоровья детей РАМН с жалобами на кожные высыпания, выраженный зуд и сухость кожи, недостаточную прибавку в весе тела, нерегулярный стул с первых месяцев жизни. Из анамнеза известно, что наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: мать ребенка страдает поллинозом, у отца отмечается пищевая аллергия. Девочка от III беременности (I и II закончились выкидышами на ранних сроках беременности), протекавшей с угрозой прерывания и токсикозом на всем протяжении. Роды первые, срочные. Масса тела при рождении 3000 г, рост 49 см. Оценка по шкале Апгар 7/8. Закричала сразу. Период новорожденности протекал без особенностей.

Ввиду низкой лактации у матери уже с первых дней жизни девочка в роддоме получала адаптированные смеси на основе коровьего молока. В дальнейшем до 5 месяцев находилась на смешанном вскармливании. Мать в период кормления грудью гипоаллергенной диеты не придерживалась.

Со 2–3-й недели жизни впервые отмечалась умеренная гиперемия, сухость кожи на щеках, ягодицах, жидкий, частый стул. В качестве докорма больная вначале получала искусственные смеси на основе коровьего молока, а с 4–5-го месяца ввиду отрицательной динамики кожного процесса — смеси на основе гидролизата белка с низкой, а затем и высокой степенью гидролиза. Несмотря на коррекцию питания, отмечалась выраженная сухость и гиперемия кожи верхних и нижних конечностей, сопровождающаяся появлением множественных зудящих папул, преимущественно на разгибательных поверхностях, экскориаций. В дальнейшем шло формирование кожного процесса в виде «сухой» экземы.

Первый прикорм ввели в 7–8 месяцев в виде овощного пюре. Так как, со слов мамы, кожный процесс не улучшался, введение новых продуктов питания и расширение рациона не представлялось возможным. К году ребенок получал только высокогидролизированную смесь, овощное пюре (кабачки, цветная капуста), каши (гречневая, рисовая), из фруктов — только печеные яблоки. При обследовании было выявлено повышенное содержание углеводов в кале до 1,6%, повышенный уровень общего IgE до 112 МЕ/мл (возрастная норма до 60 МЕ/мл), высокий уровень 4+ специфических IgE-антител к белку коровьего молока — β -лактоглобулину, при УЗИ ЖКТ — отмечены реактивные изменения поджелудочной железы, в общих анализах крови уровень гемоглобина не превышал 90 г/л. Девочка наблюдалась у аллерголога по месту жительства с диагнозом «пищевая аллергия, атопический дерматит, лактазная недостаточность». Кроме коррекции питания лечебными смесями проводилась также терапия антигистаминными препаратами 1-го и 2-го поколения, применение наружных стероидных препаратов, лечебной косметики для детей-атопиков, дисбиотическая коррекция ЖКТ.

Ввиду отсутствия положительной динамики заболевания новых кожных высыпаний при крайне скудном рационе питания, отставании в весе и росте мама обратилась в нашу клинику для дальнейшего лечения ребенка.

При поступлении общее состояние расценивалось как удовлетворительное, по заболеванию — среднетяжелое. На осмотр ребенок реагировал агрессивно, негативно. Девочка была крайне раздражительна, невротична. Вес — 8700 г. Кожные покровы сухие, гиперемизированные, тургор кожи снижен. На коже отмечались множественные папуло-везикулярные элементы (преимущественно в локтевых сгибах, под коленками), корочки, экскориации, следы расчесов. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Пальпировались подчелюстные и заднешейные лимфузлы, мягкие, эластичные, безболезненные. ЧД 25, дыхание пуэрильное, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. ЧСС 90, тоны ритмичные, звучные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень — +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Дизурии нет, стул нерегулярный, преимущественно неоформленный, 2–4 раза в день.

Учитывая отсутствие положительного эффекта на проводимых ранее общих принципах лечения атопического дерматита и пищевой аллергии, при совместном осмотре аллергологом и диетологом рекомендовано было назначение аминокислотной смеси «Neocate» для коррекции питания и ликвидации дефицита массы тела. Смесь вводилась постепенно с 10–15 г и доводилась до объема, заменяющего жидкие молочные и кисло-молочные продукты, традиционно применяемые в этом возрасте, — до 500–600 г в сутки. Продукт девочка переносила хорошо, пила с удовольствием, что подтверждает его высокие органолептические свойства, новых жалоб не предъявлялось. В течение первого месяца приема лечебной смеси ухудшения кожного процесса и появления новых элементов не отмечалось. С 3–4 неде-

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



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

ли приема смеси Неокейт согласно основным принципам введения прикорма проводилось расширение рациона питания за счет введения новых продуктов: безмолочных каш — кукурузной, овсяной, овощей — цветной капусты, брокколи, картофеля, огурцов, мясных консервов и т.д. Удалось добиться не только ремиссии кожного процесса, прибавки в массе тела, но и позитивного отношения к процессу еды, которая раньше вызывала у ребенка отвращение вследствие однообразности и скудности рациона. Каких-либо побочных явлений со стороны ЖКТ (боли в животе, урчание, метеоризм) в период приема Неокейта также не отмечалось. Кроме диетотерапии проводилась также местная терапия лечебной косметикой специализированных дерматологи-

ческих лабораторий с использованием всех необходимых компонентов (мыло, муссы, увлажняющие кремы, шампуни). Через 2 недели от начала приема Неокейта и в течение последующих 5 месяцев стероидсодержащие наружные средства и какие-либо антигистаминные препараты не применялись.

Выше описанное клиническое наблюдение подтверждает выводы о том, что пациентам с тяжелым течением аллергии, атопическим дерматитом показаны продукты на основе аминокислотной смеси. Отсутствие положительного эффекта от проводимого лечения, непереносимость гидролизатов (eHF) или риск возникновения такой непереносимости являются прямыми показаниями для немедленного перевода пациента на Неокейт.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиментарная профилактика пищевой непереносимости у новорожденных и детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании. Информационное письмо № 1. — М., 2005.
2. Гипоаллергенные смеси, предназначенные для предупреждения развития пищевой аллергии у детей // Информационный бюллетень компании «Nutricia». — С. 9–16.
3. Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — С. 175–197.
4. Кешишян Е.С., Бердникова Е.К. Нуклеотиды в питании детей раннего возраста // Лечащий врач. — 2004 — № 1. — С. 53–54.
5. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 50–56.
6. Пищевая аллергия у детей. Пособие для врачей. — М., 2006. — С. 3–9.
7. По материалам «ACT AGAINST ALLERGY». Eastern Europe AAA Academy Meeting Food Allergy «Practical Diagnosis and Management». — Prague, 2008.
8. Юхтина Н.В., Ксензова Л.Д., Вахрамеева С.Н., Балаболкин И.И. Роль диетотерапии в комплексном лечении детей с аллергическими заболеваниями // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1–3. — С. 8–9.
9. Murch S.H., Намазова Л.С., Боровик Т.Э. Эффективность смесей, основанных на аминокислотах, в облегчении симптомов аллергии к коровьему молоку: систематический обзор // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 32–38.

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.

Клиническое наблюдение

А.К. Геворкян, Е.А. Галеева

Научный центр здоровья детей, Москва

Эффективность монтелукаста натрия у больных с бронхиальной астмой

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МОНТЕЛУКАСТА НАТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТОМ НАТРИЯ, А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЕГО В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ В ЦЕЛЯХ ДОСТИЖЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА СИМПТОМАМИ АСТМЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Геворкян Анаит Казаровна,
кандидат медицинских наук,
и.о. главного врача НИИ
профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН,
ассистент кафедры аллергологии
и клинической иммунологии
ФППО ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (495) 967-14-20
Статья поступила 14.03.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

Диагностика астмы у детей раннего возраста часто трудна. Гиподиагностика и неадекватное лечение по-прежнему являются ключевыми проблемами в этой возрастной группе [1]. При несвоевременной постановке диагноза и отсутствии базисной терапии возможно утяжеление тяжести течения заболевания, расширение спектра сенсibilизации, ухудшение показателей спирометрии [2–4]. Современный арсенал противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероидов, кромонов) в лечении астмы не всегда позволяет достичь желаемого терапевтического эффекта. Необходимость в разработке и применении новых препаратов, воздействующих на другие звенья аллергического воспаления, особенно у детей младшего возраста, назрела уже давно.

Известно, что в основе развития астмы лежит хронический воспалительный процесс в дыхательных путях, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы, в том числе и лейкотриены. Доказано их участие в развитии бронхоспазма и бронхиальной гиперреактивности, отека и инфильтрации провоспалительными клетками слизистой оболочки бронхов. Создание антагонистов CysLT₁ лейкотриеновых рецепторов позволило в значительной степени нейтрализовать огромный провоспалительный потенциал лейкотриенов [5].

Уже более 10 лет монтелукаст натрия рекомендован в качестве препарата для терапии бронхиальной астмы в разных возрастных группах [6, 7]. В педиатрической практике ценность этого лекарства особенно высока не только в связи с его доказанной противовоспалительной активностью, но и удобством применения, отсутствием побочных эффектов, высоким уровнем безопасности [3, 4].

123

A.K. Gevorkian, E.A. Galeeva

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

**Application efficiency
of montelukast among
children suffering from
bronchial asthma**

THE ARTICLE PROVIDES THE RESULTS OF MONTELUKAST EFFICIENCY DEPENDING ON BRONCHIAL ASTHMA SEVERITY LEVEL AND THE DURATION OF A DISEASE; THE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL FIGURES DYNAMICS, DISEASE PATTERN BEFORE AND AFTER THE TREATMENT WITH MONTELUKAST AND THE POSSIBILITY OF ITS APPLICATION AS MONOTHERAPY TO ACHIEVE LONG-TERM DISEASE REMISSION AND ASTHMA SYMPTOMS CONTROL.

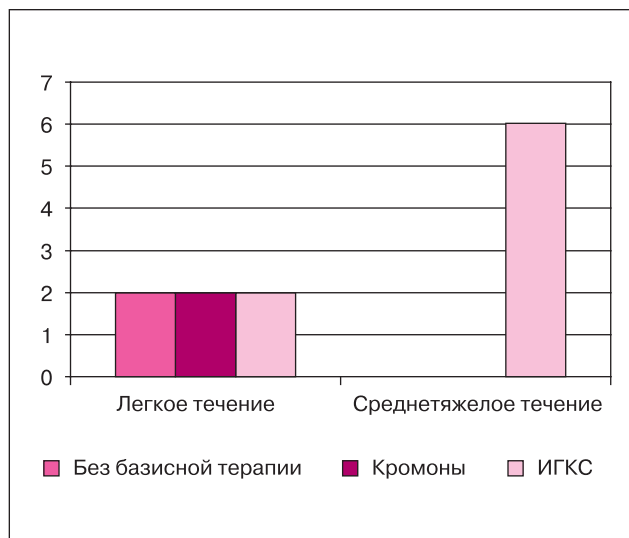
KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, MONTELUKAST, CHILDREN.

При постановке диагноза бронхиальной астмы, а также при подборе терапии и оценке ее эффективности необходимо проводить исследование вентиляционной функции легких, что позволяет объективно оценить наличие бронхиальной обструкции и степень ее выраженности. Динамика показателей функции внешнего дыхания так же, как и клиническая картина течения заболевания, является одним из объективных критериев оценки адекватности проводимой базисной терапии [5]. В многочисленных многоцентровых двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях доказана высокая терапевтическая эффективность монтелукаста натрия при всех степенях тяжести бронхиальной астмы, как в сочетании с другими базисными препаратами, так и в качестве монотерапии [2]. Было показано, что назначение монтелукаста в дозе 5 мг в течение 8 недель у детей в возрасте от 6–14 лет приводило не только к улучшению качества жизни больного, снижению частоты обострений астмы, потребности в бронхорасширяющей терапии, но и значимому приросту объема форсированного выдоха (исходные значения 50–85% от должной величины) [3]. Все вышеизложенное послужило предметом изучения эффективности монтелукаста в лечении наших пациентов.

Под наблюдением находилось 12 детей с atopической бронхиальной астмой легкого и средне-тяжелого течения, которые наблюдаются в Научном центре здоровья детей РАМН в течение нескольких лет. В каждой группе находилось по 6 пациентов в возрасте от 7 до 9 лет. Длительность болезни у всех детей не превышала 3–4 года. Ранее больные получали стандартную противовоспалительную терапию, соответствующую тяжести течения и периоду заболевания. В первой группе детей с легкой астмой двое больных базисной терапией не получали вовсе (по инициативе родителей), а 4 — кромоны и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких дозах. Группа детей со средне-тяжелым течением заболевания получала ИГКС в низких и средних терапевтических дозах, отмена которых приводила к обострению бронхиальной астмы (см. рис.).

Монтелукаст натрия (Сингуляр, MCD) назначался в течение 3 месяцев в дозе 5 мг однократно перед сном. Дети с легкой астмой получали препарат в качестве моноте-

Рис. Структура детей, получавших терапию монтелукастом



рапии, а 2 детей — вместе с ИГКС. В группе детей со средне-тяжелым течением заболевания препарат был добавлен к ингаляционным глюкокортикостероидам при их недостаточной эффективности или в тех случаях, когда их снижение их дозы приводило к обострению бронхиальной астмы. Эффективность терапии оценивалась через 2 недели и 3 месяца от начала приема препарата. У 8 пациентов на фоне приема монтелукаста натрия уже в конце 2-й недели отмечалась положительная динамика заболевания: улучшение общего состояния, уменьшение потребности в бронхолитиках, снижение частоты приступов затрудненного дыхания, переносимость физических нагрузок, а у 4-х больных с легкой астмой приступов не отмечалось на протяжении всего лечения.

При динамическом исследовании функции внешнего дыхания через 2 недели и через 3 месяца улучшение функциональных показателей было отмечено у 10 детей из 12, у 2 детей со среднетяжелым течением мы не отметили достоверных изменений показателей функциональной жизненной емкости легких через 2 недели и 3 месяца от начала приема, однако показатели пиковой скорости выдоха к третьему месяцу достоверно измени-

Таблица. Динамика показателей кривой поток–объем до и после лечения монтелукастом натрия ($M \pm m$)

Параметры кривой поток–объем	До лечения $n = 12$	После лечения $n = 12$	Через 3 месяца после лечения $n = 12$
ФЖЕЛ	$100,5 \pm 2,66$	$101,4 \pm 2,00^*$	$103,8 \pm 1,99^*$
ОФВ ₁	$83,2 \pm 2,77$	$90,4 \pm 2,11^{**}$	$90,6 \pm 1,90^{**}$
ПСВ	$87,3 \pm 2,31$	$88,4 \pm 2,07^*$	$93,8 \pm 1,78^{**}$
МОС ₂₅	$72,7 \pm 2,25$	$78,3 \pm 1,63^{**}$	$79,0 \pm 1,64^{**}$
МОС ₅₀	$65,3 \pm 2,02$	$70,9 \pm 1,61^{**}$	$75,3 \pm 1,53^{***}$
МОС ₇₅	$59,0 \pm 2,50$	$66,4 \pm 2,19^{**}$	$68,7 \pm 1,98^{***}$

Примечание:

ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких; ОФВ — объем форсированного выдоха; ПСВ — пиковая скорость выдоха; МОС — максимальный объем скорости.

* — $p > 0,05$; ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$.

лись. У всех детей отмечалась положительная динамика функциональных показателей, ухудшение параметров функции внешнего дыхания отмечено не было ни у одного ребенка (см. табл.).

У 2 детей со среднетяжелым течением заболевания удалось снизить дозу ИГКС вдвое, у 1 ребенка, несмотря на положительную динамику функциональных показателей, клинического улучшения мы не отметили.

Через 3 месяца от начала приема препарата Сингуляр ни у одного ребенка не было отмечено каких-либо побочных эффектов, жалоб и негативных реакций. Переносимость препарата была хорошей.

Таким образом, на основании клинико-функциональных критериев терапия монтелукастом была оценена как эффективная у 95% больных, у 10 больных отмечалась клиническая ремиссия, у 2 — клиническое улучшение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2 // NIH Publication. — № 97. — 4051A.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA, 2006. — М.: Атмосфера, 2006. — С. 103.
3. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in 6–14 years-old — children a randomized, double — blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // JAMA. — 1998. — V. 279, № 15. — P. 1181–1186.
4. Knorr B., Franchi I.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent

asthma in children ages 2 to 5 years // Pediatrics. — 2001. — V. 108, № 3. — E 48.

5. Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 324–334.

6. Камаев А.В., Коростовцев Д.С. Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы разной степени тяжести // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 58–62.

7. O Byrne P.M., Israel E., Drazen J.M. Antileukotrienes in the treatment of asthma // Ann. Intern. Med. — 1997. — V. 127, № 6. — P. 472–480.

125

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

СИНГУЛЯР[®]†
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}

Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР[®]†

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

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

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР[®] / SINGULAIR[®]

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст — 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

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

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

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

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

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

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

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

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

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

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

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

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

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

Грипп атакует. Чем лечить детей?

Итоги опроса педиатров на XII Конгрессе педиатров России

ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ИЗУЧЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО МНЕНИЯ (ВЦИОМ) ОГЛАСИЛ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ СО ВСЕХ УГОЛКОВ СТРАНЫ, КОТОРЫЕ СЪЕХАЛИСЬ В МОСКВУ НА XII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ. ОПРОС ПРОВОДИЛСЯ С ЦЕЛЮ ВЫЯВЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, ЗАБОЛЕВШИХ ГРИППОМ. 77% ВРАЧЕЙ СЧИТАЮТ, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ, РАЗРАБОТАННЫХ СПЕЦИАЛЬНО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА, ГОРАЗДО БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО, ЧЕМ НАЗНАЧЕНИЕ ОБЫЧНЫХ ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЗНАЧИТЕЛЬНАЯ ЧАСТЬ СПЕЦИАЛИСТОВ ВЫДЕЛЯЕТ СРЕДИ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНОСТРАННО-ГО ПРОИЗВОДСТВА СОВРЕМЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ.

126

Грипп и ОРВИ — наиболее частые заболевания во всем мире, характеризующиеся высоким уровнем заболеваемости и смертности. На них приходится около 95% случаев всех инфекционных заболеваний. Только в Москве ежегодно регистрируется от 2,5 до 3 миллионов больных гриппом и ОРВИ. Среди основных групп риска — дети от 6 месяцев: на их долю приходится больше половины всех случаев. Согласно опросу ВЦИОМ в текущий сезон 37% педиатров еженедельно получают до 30 визитов на дом к детям, больным гриппом.

По мнению 87% опрошенных специалистов, грипп без соответствующего лечения может привести к серьезным осложнениям. Наиболее частыми из них являются отиты, синуситы, гнойный бронхит, пневмония и фибриллярные судороги. Дети с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы более всего подвержены риску осложнений, вызванных гриппом. От вирусных осложнений, вызванных заболеванием, умирают от 250 000 до 500 000 человек в мире.

В настоящее время в арсенале российских педиатров появились инновационные противовирусные препараты «второго поколения» — так называемые ингибиторы нейраминидазы. Механизм действия этих новых средств основан на блокировании специфического белка, расположенного на поверхности вируса гриппа, вследствие чего вирус теряет способность поражать здоровые клетки и распространяться в организме человека. По данным опроса ВЦИОМ, среди наиболее упо-

минаемым в числе эффективных противовирусных препаратов иностранного производства педиатры часто называли швейцарский Тамифлю (осельтамивир), причем 60% из тех, кто назначает его своим маленьким пациентам, а таких врачей около трети опрошенных, уверены, что он помогает не только вылечить грипп, но и предотвратить развитие осложнений.

Л.С. Намазова, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН: «Грипп по сути своей приравнивается к биологическому оружию: он очень легко и быстро распространяется, тем самым представляя собой огромную проблему для здравоохранения. Несмотря на то, что наиболее эффективным средством борьбы является вакцинация, объем производимых противовирусных вакцин существенно меньше мировой потребности в них. И здесь на помощь приходят противовирусные препараты. Особую надежду мы возлагаем на новые препараты «второго поколения» — ингибиторы нейраминидазы; наиболее безопасным и эффективным среди них является осельтамивир. Он разрешен для детей с года и показывает очень хорошие результаты при соблюдении правил применения препарата: в первые 36 часов от начала заболевания. Очень важен тот факт, что осельтамивир не только сокращает длительность заболевания в целом, но и предупреждает осложнения, часто возникающие после перенесенного гриппа».

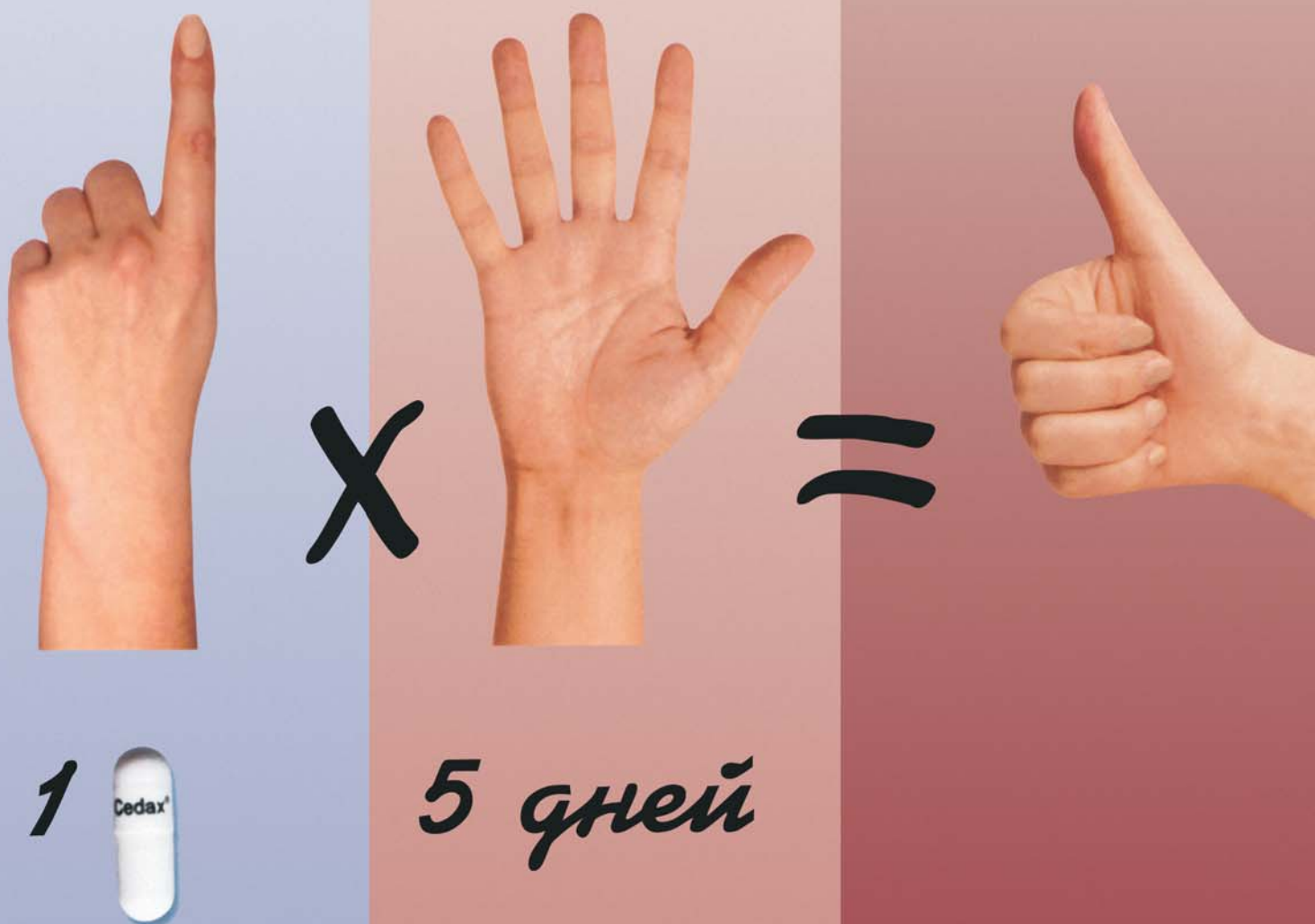
Flu Attacks. What to treat children with?

Results of the pediatricians survey at the XIIth Congress of the Russian pediatricians

ЦЕДЕКС®

цефтибутен

Пролонгированный пероральный цефалоспориновый антибиотик III поколения



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 см. 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

Обучение обучающихся — образовательные программы для родителей

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций

РАССМАТРИВАЕТСЯ ПРОБЛЕМА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ОБСУЖДАЮТСЯ ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕСТНЫХ СОСУДОСУЖИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ (ДЕКОНГЕСТАНТОВ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕКОНГЕСТАНТЫ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения
наследственных и врожденных болезней
органов дыхания Научного центра
здоровья детей РАМН,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-23-11
Статья поступила 11.02.2008 г.,
принята к печати 24.07.2008 г.

128

Острые респираторные инфекции (ОРИ) характеризуются сходными патогенезом и путями передачи [преимущественно воздушно-капельный, хотя и контактный путь (через грязные руки) играет существенную роль]. Возбудителями 90% ОРИ являются респираторные вирусы. По данным серии работ, выполненных под эгидой ВОЗ, в разных странах (как развитых, так и развивающихся) дети раннего возраста переносят до 5–8 ОРИ в год. В сельской местности дети болеют реже, тогда как в городах частота ОРИ может достигать 10–12 в год. Дети, которые в раннем детстве реже контактируют с источниками инфекции и поэтому реже болеют, «догоняют» сверстников по количеству перенесенных ОРИ в начальной школе. Констатация этих фактов, естественно, не должна снижать усилия в отношении профилактики ОРИ (ежегодная вакцинация против гриппа, регулярное закаливание, изоляция детей от заболевших, ношение больными членами семьи масок, лечение предрасполагающих к ОРИ заболеваний, таких как аллергия, хронический тонзиллит и др.).

К сожалению, до настоящего времени спектр этиотропных средств для лечения респираторных инфекций ограничен интерферонами и индукторами интерферона. Исключение составляет грипп, для лечения которого на смену римантадину, к которому вирусы гриппа постепенно утрачивают чувствительность, пришли ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленса), обладающие достаточно высокой эффективностью. Еще одна сложность проведения этиотропной терапии вирусных ОРИ связана с тем, что лечение эффективно лишь при начале в первые 1–2 дня болезни, во время активной репликации вируса. Кроме того, действие существующих препаратов обычно ограничивается только снижением температуры тела, а на другие симптомы они влияют незначительно.

Полисимптомность острых респираторных инфекций (ОРИ) наряду с ограниченными возможностями этиотропной терапии служит причиной высокой терапевтической активности как врачей, так и родителей, тем более

V.K. Tatchenko

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

To a question on symptomatic treatment of acute respiratory infections

THE AUTHORS CONSIDER THE SYMPTOMATIC THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES AMONG CHILDREN. THEY ALSO DISCUSS THE APPLICATION EFFICIENCY AND SAFETY OF THE LOCAL VASOCONSTRICTORS (DECONGESTANTS).

KEY WORDS: ACUTE RESPIRATORY DISEASES, SYMPTOMATIC THERAPY, DECONGESTANTS, CHILDREN.

что большинство симптоматических средств продают без рецепта. Между тем обязательна тщательная оценка важности симптома и необходимости его устранения. Полипрагмазию при острых ОРВИ наблюдают повсеместно. Именно ОРВИ становятся поводом для назначения необоснованного лечения, которое является наиболее частой причиной развития побочных эффектов лекарственных препаратов; поэтому важно максимально избегать излишних терапевтических вмешательств. Ниже рассматриваются основные симптомы ОРВИ и возможность их устранения.

Лихорадка сопровождает большинство ОРВИ и является до известной степени защитной реакцией, стимулирующей иммунную систему, поэтому при ее снижении необходимо соблюдение определенных правил. К сожалению, многие родители и врачи считают лихорадку наиболее опасным проявлением болезни и стремятся нормализовать температуру тела. При ОРВИ жаропонижающие средства получают большинство (по данным одного из исследований — 92%) детей с субфебрильной лихорадкой. Жаропонижающие не влияют на причину лихорадки, не сокращают ее продолжительность и удлиняют период выделения вирусов при ОРВИ [1, 2].

При большинстве респираторных инфекций лихорадка не превышает 39,5°C, что не представляет какой-либо опасности для детей старше 2–3 мес (для детей 0–3 мес безопасна температура тела до 38–38,5°C). Снижение температуры тела на 1–1,5°C сопровождается улучшением самочувствия ребенка. Безусловно, купирование лихорадки необходимо у детей с фебрильными судорогами в анамнезе, с тяжелыми заболеваниями сердца и легких, а также в случаях, когда она сопровождается выраженным нарушением общего состояния, головной и мышечными болями.

Наиболее безопасным жаропонижающим средством для детей считают парацетамол. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг, суточная — 60 мг/кг. Ибупрофен (5–10 мг/кг на прием) обладает сходным с парацетамолом жаропонижающим эффектом, но чаще вызывает побочные эффекты. Ибупрофен рекомендуют использовать в случаях, когда помимо жаропонижающего необходим и противовоспалительный эффект (артралгии, мышечные боли и т.д.).

При ОРВИ у детей не применяют ацетилсалициловую кислоту (риск развития синдрома Рея), метамизол натрия (Анальгин) перорально (может вызвать агранулоцитоз и коллаптоидное состояние). Недопустимо применение нимесулида (вследствие гепатотоксичности); к сожалению, детские лекарственные формы препарата (Найз, Нимулид) были зарегистрированы в России с показанием «снижение лихорадки».

Кашель часто сопровождает ОРВИ и чаще всего связан с чувством першения в горле и затеканием слизи из носоглотки в гортань, особенно во сне. Противокашлевые средства центрального действия (кодеин, декстрометорфан, глауцин, бутамират) применяют только при сухом кашле, а при ОРВИ кашель обычно быстро становится влажным, при котором подобные препараты противопоказаны. Отхаркивающие средства стимулируют кашель аналогично рвотному рефлексу, они представлены в аптеках большим количеством безрецептурных микстур. У маленьких детей они могут вызывать рвоту, а также аллергические реакции, вплоть до анафилактики.

Результаты изучения эффективности безрецептурных противокашлевых средств свидетельствуют не в их пользу, в частности, в одном из исследований эффективность безрецептурных сиропов (содержащих декстрометорфан и дифенгидрамин) в отношении ночного кашля при ОРВИ не превышала таковую сахарного сиропа [3]. В другом исследовании выявили, что прием одной ложки гречишного меда на ночь снижал выраженность ночного кашля в большей степени, чем микстура, содержащая декстрометорфан [4]. Подобные исследования дали основание ВОЗ рекомендовать ограничиваться при лечении ОРВИ «домашними средствами» [5].

Применяемые при **фарингите** смягчающие пастилки и спреи обычно содержат антисептики, однако их действие на вирусы сомнительно. Горячие напитки — чай с лимоном, вареньем или медом, молоко со щелочными растворами (питьевая сода, Боржоми) — с давних времен служили надежными смягчающими средствами при боли в горле, они рекомендованы ВОЗ, отказываться от них нет никаких оснований, если у ребенка нет аллергии, особенно на пыльцу [5].

Насморк — симптом ОРВИ, который наиболее часто становится объектом лечебных воздействий. Подобный подход вполне оправдан, поскольку помимо неэстетичности насморк чаще других симптомов вызывает патологические изменения в организме ребенка. В результате отека при остром рините проходимость носовых ходов снижается, это увеличивает работу дыхания; для обеспечения полноценного вдоха становится необходимым снижение внутригрудного давления до более низких значений, чем в норме, что увеличивает венозный приток и застой. У грудных детей ОРВИ затрудняет сосание и сопровождается дыханием через рот, что создает условия для аспирации пищи. У детей всех возрастов при насморке нарушаются сон и аппетит, что вызывает выраженный дискомфорт и снижение качества жизни. Отек слизистой оболочки полости носа при ОРВИ затрудняет отток содержимого из околоносовых пазух, что предрасполагает к развитию бактериального синусита, а отек слизистой оболочки носоглотки вокруг устья слуховой трубы и самой трубы (туботит) затрудняет дренирование полости среднего уха, что может привести к возникновению острого среднего отита.

Следовательно, восстановление носового дыхания важно у детей любого возраста, так как оно не только облегчает общее состояние больного, но и препятствует развитию воспалительных процессов в придаточных пазухах носа и полости среднего уха.

Для купирования насморка традиционно применяют сосудосуживающие капли. Их влияние на улучшение носового дыхания заметно лишь в первые 1–3 дня, когда преобладает серозное отделяемое. В последующие дни секрет становится слизистым, более густым, поэтому изменение кровенаполнения слизистой оболочки полости носа влияет на проходимость носовых ходов в меньшей степени. В этом периоде наиболее эффективно очищает нос и носоглотку физиологический раствор или его аналоги, в том числе приготовленный в домашних условиях раствор поваренной соли (соль на кончике ножа на 1/2 стакана воды), которые вводят по 2–3 пипетки в каждую ноздрю 3–4 раза в день в положении ребенка лежа на спине со свешивающейся вниз и назад головой. Наш опыт свидетельствует, что такая элимина-

ционная терапия (то есть способствующая удалению слизи и микробной флоры) вполне эффективна с первых часов ОРВИ.

Сосудосуживающие топические средства (деконгестанты) применяют давно, первым из этих средств начали использовать капли с эпинефрином. Деконгестанты снижают кровоснабжение слизистой оболочки полости носа, а также вызывают сокращение кавернозной ткани, расположенной в нижних носовых раковинах, что приводит к расширению носовых ходов и восстановлению носового дыхания [6]. В качестве деконгестантов применяют α_1 -адреномиметики (фенилэфрин), α_2 -адреномиметики (нафазолин, оксиметазолин и ксилометазолин), а также средства, способствующие выделению норадреналина (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин). При всей кажущейся простоте местного лечения ринита врач и родители должны знать особенности отдельных препаратов, определяющие методику их применения. Дозировки препаратов у детей разного возраста должны отличаться, хотя точных данных по этому вопросу нет. Интервал между терапевтической и токсической дозой у детей первого года жизни особенно мал. Относительная площадь слизистой оболочки полости носа у них значительно больше, чем у взрослых, поэтому при попадании на нее «стандартного» количества сосудосуживающего средства доза в пересчете на 1 кг массы тела может оказаться в 30 раз выше, чем у взрослого [7]. Кроме того, введение препарата в форме назальных капель не позволяет достичь надежного лечебного эффекта и сопровождается риском передозировки, поскольку большая часть введенного раствора тут же стекает по дну полости носа в глотку. Введение концентрированных (0,05 и 0,1%) растворов некоторых препаратов вызывает болезненные ощущения. У детей первого года жизни сосудосуживающие капли следует назначать в виде 0,01% раствора; 0,025% раствор нафазолина можно использовать с 1 года, 0,025% раствор оксиметазолина, 0,05% растворы ксилометазолина и тетризолина, 0,125% раствор фенилэфрина — с 2 лет, 0,1% раствор тетризолина, 0,05% раствор оксиметазолина и 0,25% раствор фенилэфрина — с 6 лет, 0,05% раствор нафазолина, 0,1% раствор ксилометазолина и 0,5% раствор фенилэфрина — с 12 лет.

У детей предпочтительно применение препаратов с короткой продолжительностью действия (4–6 ч), к которым относят нафазолин (Нафтизин, Санорин — интервал между введениями 6 ч), фенилэфрин (Назол Бэби — интервал 4 ч), тетризолин (Тизин — интервал 3 ч). Более длительным действием (8–10 ч) обладает ксилометазолин (Отривин, Галазолин, Ксимелин, Длэнос и др.). Препарат оказывает наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия, покрывающего полость носа, его не рекомендуют использовать у новорожденных и детей первых 2 лет жизни из-за угрозы передозировки, вводят ксилометазолин не чаще 1–3 раз в день. Оксиметазолин (Називин, Назол, Саноринчик) обладает наиболее длительным действием (12 ч), поэтому вводят препарат не чаще 2 раз в день. Продолжительный эффект этих препаратов объясняется их замедленным выведением из полости носа вследствие более выраженного снижения кровотока в слизистой оболочке.

При длительном применении топических деконгестантов вследствие спазма сосудов нарушается трофика

слизистой оболочки, а также мукоцилиарный клиренс. Нарушаются и механизмы местного иммунитета [8]. Кроме того, длительное (свыше 7 дней) использование назальных капель вызывает развитие синдрома тахифилаксии. Он связан с тем, что спазм наступает не в прекапиллярных, а в посткапиллярных сосудах, что приводит к полнокровию слизистой оболочки. При этом возникает назальная гиперреактивность, изменяется гистологическое строение слизистой оболочки, то есть развивается медикаментозный ринит. Побочные эффекты может вызывать и консервант — бензалкония хлорид, входящий в состав большинства капель.

В меньшей степени перечисленные побочные эффекты свойственны фенилэфрину, который, обладая менее продолжительным вазоконстрикторным действием, не вызывает выраженных нарушений кровотока в слизистой оболочке носа. В связи с этим целесообразно применение деконгестантов короткого действия. Длительно действующие препараты следует назначать лишь при крайней необходимости в течение не более 3–5 дней.

Из-за высокой резорбтивной способности слизистой оболочки полости носа у детей раннего возраста топические деконгестанты могут вызывать системные нежелательные эффекты. Их всасыванию в кровоток способствует травмирование слизистой оболочки при туалете носа, сморкании, других манипуляциях. Увеличение разовых доз и/или частоты использования назальных капель может привести к развитию угнетения центральной нервной системы (вплоть до комы) и гипотермии. При их длительном использовании могут развиваться психические расстройства в виде депрессии и комплекса неполноценности. Риск побочных эффектов повышается при одновременном приеме трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин и др.), ингибиторов моноаминоксидазы, противоастматических симпатомиметиков.

Беспокойство по поводу перечисленных выше побочных эффектов представляется вполне обоснованным. В последние годы частота отравлений топическими деконгестантами повышается: в 2000 г. их зарегистрировали у 4,5% детей, в 2004 г. — у 26% [7]. Таким образом, необходим пересмотр отношения к использованию топических деконгестантов.

Точность дозирования достаточно сильнодействующих средств, к которым следует отнести деконгестанты, можно повысить при их приеме внутрь. Комбинированные пероральные средства от простуды воздействуют на разные проявления ОРВИ, что избавляет пациента от приема нескольких препаратов. В их состав обычно входят жаропонижающее средство, деконгестант (фенилэфрин, фенилпропаноламин или псевдоэфедрин), а иногда и антигистаминный препарат. В настоящее время доступны несколько комбинированных препаратов, однако большинство из них предназначены для детей старше 12 лет и взрослых. Следует отметить, что в литературе уже давно указывают на недопустимость использования у детей фенилпропаноламина и псевдоэфедрина из-за опасности тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. Три летальных исхода у грудных детей, получавших микстуры с псевдоэфедрином, недавно описаны в США [9]. Поэтому создание эффективного и безопасного комбинированного препарата, облегчающего и упрощающего лечение ОРВИ у

COLDREX® Юниор

СИЛЬНЕЕ ДЕТСКОЙ ПРОСТУДЫ

Coldrex® Юниор Хот Дринк – комбинированный препарат для облегчения основных симптомов ОРВИ и гриппа с системным деконгестивным действием для детей в возрасте от 6 до 12 лет.

Coldrex® Юниор Хот Дринк – порошок для приготовления раствора для приема внутрь. 1 пакетик содержит:

- ▶ Парацетамола 300 мг
- ▶ Фенилэфрина гидрохлорида 5 мг
- ▶ Аскорбиновой кислоты 20 мг

Coldrex® Юниор Хот Дринк:

- ▶ По эффективности жаропонижающего и обезболивающего действия соответствует препаратам парацетамола;
- ▶ По деконгестивному действию на слизистую носа соответствует действию топических симпатомиметиков в рекомендованных для детей дозах;
- ▶ Снижает риск неправильной дозировки при самостоятельном подборе монопрепаратов или возможной комбинации препаратов;
- ▶ Избавляет ребенка от неприятной процедуры закапывания капель в нос;
- ▶ Теплое питье обладает приятным лимонным вкусом, смягчает горло, восполняет потерю жидкости.
- ▶ Упаковка Coldrex® Юниор содержит 10 пакетиков, что достаточно для лечения симптомов ОРВИ в течение 2-3 лихорадочных дней



детей, остается важной задачей. Для детей 6–12 лет в России лицензированы 2 средства: Колдрекс Юниор Хот Дринк (парацетамол + фенилэфрин + аскорбиновая кислота) и Фервекс (парацетамол + фенирамин + аскорбиновая кислота). Последний помимо парацетамола и аскорбиновой кислоты содержит фенирамин — антигистаминное средство, которое обладает тропизмом к слизистой оболочке полости носа, вследствие чего уменьшает насморк, слезотечение, заложенность носа и чихание во время ОРВИ, особенно у детей с аллергией. Тем не менее антигистаминные препараты, в том числе второго поколения, эффективные при аллергическом рините, не рекомендованы ВОЗ при ОРВИ [5].

Колдрекс Юниор Хот Дринк — комбинированный препарат для облегчения основных проявлений простуды и гриппа у детей, аналогичный препарату Колдрекс, давно применяемому у взрослых. Колдрекс Юниор Хот Дринк выпускают в форме растворимого порошка для приготовления горячего напитка. Препарат содержит деконгестант (фенилэфрин в дозе 5 мг), жаропонижающее и обезболивающее средство (парацетамол в дозе 300 мг), а также аскорбиновую кислоту (20 мг) для восполнения дефицита этого витамина у больного со сниженным аппетитом. В виде горячего напитка препарат смягчает сухой кашель, устраняет чувство першения в горле, уменьшает головные и мышечные боли, снижает температуру тела, вызывает сужение сосудов слизистой оболочки полости носа, устраняя насморк и восстанавливая носовое дыхание.

Эффективность парацетамола как жаропонижающего и обезболивающего средства (при головной, зубных и связанных с воспалением болях) достаточно полно освещена в литературе. Эффективность перорального приема фенилэфрина подтверждена FDA на основании обобщения 12 исследований; препарат разрешен к безрецептурному использованию еще в 1976 г. В одном из двойных слепых исследований у взрослых с ОРВИ фени-

лэфрин (10 мг) через 15, 60 и 120 мин после перорального приема статистически значимо снижал сопротивление воздушному потоку носовых ходов на 11, 28 и 26% по сравнению с плацебо; субъективно больные констатировали облегчение носового дыхания. Эффект зависел от дозы и сохранялся в течение 2–4 ч. Лишь в одном из 12 исследований значимого эффекта получить не удалось, но повторное рассмотрение вопроса не изменило точку зрения FDA, так что рекомендация по применению была включена и в монографию 2004 г. [10].

Постмаркетинговое наблюдение за препаратом подтвердило его высокую безопасность. Дети охотно принимают препарат благодаря его приятному лимонному вкусу. Содержимое 1 пакетика растворяют в 125 мл горячей воды, размешивая до растворения. Детям 6–12 лет назначают 1 пакетик на прием с интервалом не менее 4 ч (не более 4 пакетиков в течение 24 ч). Его не следует применять более 5 дней без консультации с врачом. Препарат хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты (аллергические сыпи и ангионевротический отек, редко — цитопении). При передозировке и приеме с другими парацетамол-содержащими препаратами возможна гепатотоксичность.

В педиатрии, как и в медицине в целом, следует стремиться к минимизации лекарственной нагрузки, особенно при нетяжелых болезнях, таких как ОРВИ. Имеет важное значение и сокращение количества применяемых лекарственных препаратов, и частоты их введения, что способствует повышению приверженности к лечению (комплаентности). Именно этим требованиям отвечает Колдрекс Юниор Хот Дринк — первый комбинированный препарат для детей, содержащий безопасный пероральный деконгестант. В целом препарат, несомненно, является востребованным лекарственным средством, которое позволит оптимизировать симптоматическую терапию ОРВИ у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шохтобов Х. Оптимизация ведения больных с острыми респираторными инфекциями на педиатрическом участке. — Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — С. 130.
2. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1988.
3. Study Finds Cough Drugs No Better Than Sugar Syrup — Reuters, 06.07.2004.
4. Paul I.M., Beiler J., McMonagle A. et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2007. — V. 161, № 12. — P. 1140–1146.
5. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/CAH/01.02. WHO.2001.
6. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свистушкин В.М. и др. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 219–222.
7. Фадеев А.А., Демченко В.И. Острые отравления назальными сосудосуживающими препаратами у детей // Детская больница. — 2007. — № 1. — С. 41–44.
8. Нурмухаметов Р.А. Сосудосуживающие средства (деконгестанты) // Consilium Medicum. — 2001. — № 1 (1). — С. 21–23.
9. Infant Deaths Associated with Cough and Cold Medications — Morbidity and Mortality Weekly Report, 12.01.2007.
10. Federal Register. Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and antiasthmatic drug products for over-the-counter human use; Final Monograph for Combination Drug Products 23rd December 2002. — 67 (246). — 78158–78172.