

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., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., Алексеева А.А.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

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

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф.

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., член-корр. РАМН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН

Белоусов Ю.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., член-корр. РАМН

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Бочков Н.П. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Вавилова В.П. (Кемерово), д.м.н., проф.

Волков А.И. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.

Вялкова А.А. (Оренбург), д.м.н., проф.

Гарашенко Т.И. (Москва), д.м.н., проф.

Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.

Жерносек В.Ф. (Минск, Белоруссия), д.м.н., проф.

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ефимова А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Иванова В.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАМН

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск), д.м.н., проф.

Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Карпунин Е.В. (Казань), к.м.н., доцент

Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Кузенкова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Лукушкина Е.Ф. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.

Луцкий Я.М. (Москва), д.м.н., проф.

Лыскина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Макарова И.В. (Санкт-Петербург), к.м.н., доцент

Мальцев С.В. (Казань), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Намазова А.А. (Азербайджан), д.м.н., член-корр. РАМН

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Постников С.С. (Москва), д.м.н., проф.

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Самсыгина Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Сидоренко И.В. (Москва), к.м.н., доцент

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Скрипченко Н.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

Солдатский Ю.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Татаринев П.А. (Москва), д.м.н., проф.

Таточенко В.К. (Москва), д.м.н., проф.

Тимофеева А.Г. (Москва), к.м.н., доцент

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Учайкин В.Ф. (Москва), проф., акад. РАМН

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Шияев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Щербакова М.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

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 7000 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/ № 5/ 2008

СОДЕРЖАНИЕ

5	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Л.С. Намазова
	РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
6	А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий ПУТЬ ДЛИННОЮ В ДВА СТОЛЕТИЯ!
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
10	В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова, А.Г. Гайворонская, Е.Г. Филянская ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
14	Л.К. Асламазян, Л.С. Намазова, М.Г. Галицкая ГЕНИТАЛЬНЫЕ КОНДИЛОМЫ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
18	М.В. Федосеенко, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ПОДГОТОВКИ К ВОЗМОЖНОЙ ПАНДЕМИИ ГРИППА
	ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ
24	А.В. Караулов КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А.В. КАРАУЛОВА, Д.В. КОКУШКОВА «ПИДОТИМОД: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ»
25	А.В. Караулов, Д.В. Кокушков ПИДОТИМОД: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
	ГЕНЕТИКА В ПЕДИАТРИИ
30	А.Ю. Асанов КОММЕНТАРИЙ НА СТАТЬЮ Ю.С. АКОЕВА С СОАВТ. «СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ»
31	Ю.С. Акоев, А.В. Мигали, Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова, Е.А. Рославцева, А.Р. Пинаева, В.А. Скворцова, И.И. Мигали СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
	РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
34	Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова, И.А. Громов РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ АСТМЫ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
38	Е.А. Потрохова, Н.В. Соболюк, А.В. Кононов ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИСЕКРЕТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В СНИЖЕНИИ РИСКА ПОСТХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ
43	К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина ПИМЕКРОЛИМУС В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
48	О.В. Радикова, И.С. Кропотова, С.В. Хлгатын, Н.С. Петрова, В.М. Бержец ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОЛУЧЕННЫХ ВОДНО-СОЛЕВЫХ ЭКСТРАКТОВ ИНСЕКТНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ
52	О.А. Собокарь, А.С. Петрухин МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ АТОМОКСЕТИНА В КОРРЕКЦИИ ШКОЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ
57	Д.К. Фомин, Т.В. Лепаева, Е.Г. Агапов, С.П. Яцык, А.В. Рябцева, А.А. Назаров, О.А. Борисова К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЦИНТИГРАФИИ ПОЧЕК С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРОБАМИ
60	Л.Т. Фаизова, В.В. Алатырцев, Г.Ф. Гордеева, И.В. Дьяченко, Э. Жаргал, М.И. Баканов, М.Я. Студеникин, А.Н. Цыгин ГОМОЦИСТИН И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
64	Ю.Г. Левина РОЛЬ АЗИТРОМИЦИНА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
69	Е.А. Абашидзе, Л.С. Намазова, Е.В. Кожевникова, С.К. Аршба НАРУШЕНИЕ СНА У ДЕТЕЙ
74	А.М. Мамедъяров, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова, Н.Ю. Семенова, Р.М. Торшхоева ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРОВ МОЩНОСТИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ И В УСЛОВИЯХ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ
	ПИТАНИЕ И ИММУНИТЕТ
79	Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Т.В. Габрусская, Е.А. Лобанова-Дайн ИММУНИТЕТ: ТРАДИЦИОННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НОВЫЕ ДАННЫЕ О ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА В ОНТОГЕНЕЗЕ
	ЛЕКЦИИ
88	Н.Д. Сорока ОСОБЕННОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ЗАТЯЖНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ
93	О.С. Гундобина, Е.В. Комарова ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
97	Н.И. Багирова, В.И. Кириллов ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
101	В.К. Таточенко ЭТИОТРОПНАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНО-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
106	Н.И. Тайбулатов ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ: ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ
110	О.А. Тутина, Э.Н. Федулова, В.Н. Копейкин, О.В. Фёдорова, А.Р. Богомолов ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ
116	Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЯХ У ДЕТЕЙ
121	А.А. Гафуров, В.В. Ботвиньева, Г.У. Туйчиев, М.Э. Абдуллаева КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
124	Ф.Ч. Шахтактинская ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИРОПА ЦЕТИРИЗИНА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
127	М. Баничевич МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ В СЕРБИИ
132	НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ», VI ФОРУМ «ДЕТИ И ЛЕКАРСТВА» И II ФОРУМ «ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ» 16–17 СЕНТЯБРЯ 2008 Г., ИВАНОВО
	КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
134	Н.А. Морозова, А.С. Никулина ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ
137	И.А. Громов, Р.М. Торшхоева СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ
140	ВОПРОСЫ ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
142	В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
147	М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова ВАКЦИНА ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
152	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ КИСЛЯК НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА (1926–2008)

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., PhD, professor

Deputy editors-in-chief

Korostovtsev D.S., PhD, professor;

Chumakova O.V., PhD, professor

Research editors

Antonova E.V., MD;

Buslaeva G.N., PhD, professor

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Vishneva E.A., Alekseeva A.A.

Art director

Arkhotik 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 E.I. (Moscow), PhD, professor

Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Asanov A.Yu. (Moscow), PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, RAMS cor. member

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Blokhin B.M. (Moscow), PhD, professor

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, RAMS cor. member

Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor

Botvinieva V.V. (Moscow), PhD, professor

Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

Bulatova E.M. (St.Petersburg), PhD, professor

Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod), PhD, professor

Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor

Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrakhan'), PhD, professor

Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor

Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

Efimova A.A. (Moscow), PhD, professor

Ivanova V.V. (St.Petersburg), PhD, professor, RAMS academician

Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Karpukhin E.V. (Kazan), MD

Keshishian R.A. (Moscow), MD

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor

Konova S.R. (Moscow), PhD

Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor

Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor

Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor

Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor

Latysheva T.V. (Moscow), PhD, professor

Lukhushkina E.F. (Nizhniy Novgorod), PhD, professor

Lutsky Ya.M. (Moscow), PhD, professor

Lyiskina G.A. (Moscow), PhD, professor

Makarova I.V. (St.Petersburg), MD

Maltsev S.V. (Kazan), PhD, professor

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, RAMS cor. member

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAMS cor. member

Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor

Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor

Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor

Sereda E.V. (Moscow), PhD, professor

Sidorenko I.V. (Moscow), MD

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor

Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor

Tatarinov P.A. (Moscow), PhD, professor

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor

Timofeeva A.G. (Moscow), MD

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), professor, RAMS academician

Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor

Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor

Shabalov N.P. (St.Petersburg), PhD, professor

Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor

Scherbakova M.Yu. (Moscow), PhD, professor

Yatsiyk G.V. (Moscow), PhD, professor

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 7000 copies.
Subscription indices are in catalogue
«Rospechat»
For natural persons – 18100
For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2008 volume 5 № 5

CONTENT

5	EDITOR-IN-CHIEF ADDRESS L.S. Namazova
6	EDITORIALS A.A. Baranov, V.Y. Al'bitskiy A 200-YEAR COURSE OF LIFE!
10	VACCINATION IN MODERN WORLD V.V. Botvinieva, L.S. Namazova, A.G. Gayvoronskaya, E.G. Filyanskaya STUDYING THE EFFICIENCY AND SAFETY OF VACCINATION AGAINST HEMOPHILIC INFECTIONS TYPE B OF INFANTS
14	L.K. Aslamazian, L.S. Namazova, M.G. Galitskaya GENITAL CONDYLOMAS. PREVALENCE, ETIOLOGY, TREATMENT AND PREVENTION
18	M.V. Fedoseyenko, M.G. Galitskaya, L.S. Namazova VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION DURING THE PREPARATION FOR A PROBABLE FLU PANDEMIC
24	IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRICS A.V. Karaulov COMMENTS ON THE ARTICLE BY A.V. KARAULOV, D.V. KOKUSHKOV «PIDOTIMOD: ACTION MECHANISM AND EFFICIENCY IN THE EVENT OF RESPIRATORY INFECTIONS»
25	A.V. Karaulov, D.V. Kokushkov PIDOTIMOD: ACTION MECHANISM AND EFFICIENCY IN THE EVENT OF RESPIRATORY INFECTIONS
30	GENETICS IN PEDIATRICS A.Yu. Asanov COMMENTS ON THE ARTICLE BY YU.S. AKOYEV ET AL. «GLYCOSYLATION DISORDER SYNDROME TYPE 1b: DIAGNOSTICS AND TREATMENT»
31	Yu.S. Akoyev, A.V. Migali, N.V. Zhurkova, O.B. Kondakova, Ye.A. Roslavtseva, A.R. Pinayeva, V.A. Skvortsova, I.I. Migali GLYCOSYLATION DISORDER SYNDROME TYPE 1b: DIAGNOSTICS AND TREATMENT
34	REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN AND TEENAGERS E.A. Vishneva, L.S. Namazova, I.A. Gromov RECOMMENDATIONS TO CONTROL ASTHMA DURING PREGNANCY
38	ORIGINAL ARTICLES E.A. Potrokhova, N.V. Sobotiuk, A.V. Kononov EFFICIENCY OF THE PROLONGED THERAPY BY THE ANTISECRETORY MEDICATIONS IN THE REDUCTION OF THE POSTHELICOBACTERIAL GASTRITIS RISKS AMONG THE CHILDREN
43	K.E. Yefendiyeva, Yu.G. Levina PIMECROLIMUS IN THE TREATMENT OF ATOPIC ECZEMA IN CHILDREN
48	O.V. Radikova, I.S. Kropotova, S.V. Hlgatyan, N.S. Petrova, V.M. Berzhets STUDYING IMMUNOBIOLOGICAL FEATURES OF PREPARED WATER-SALT EXTRACTS OF INSECT ALLERGENS
52	O.A. Sobokar', A.S. Petrukhin MONITORING OF ATOMOXETINE EFFICIENCY IN CORRECTION OF THE SCHOOL DYSADAPTATION
57	D.K. Fomin, T.V. Lepaeva, Ye.G. Agapov, S.P. Yatsyk, A.V. Ryabceva, A.A. Nazarov, O.A. Borisova TO THE QUESTION ON THE CHOICE OF RADIOTRACER FOR THE DINAMIC NEPHROSCINTIGRAPHY WITH FUNCTIONAL TESTS
60	L.T. Fayzova, V.V. Alatyrtsev, G.F. Gordeyeva, I.V. D'iachenko, E. Jargal, M.I. Bakanov, M.Ya. Studenikin, A.N. Tsygin HOMOCYSTEINE AND KIDNEY'S FUNCTIONAL STATUS OF THE CHILDREN WITH THE NEPHROTIC SYNDROME
64	Yu.G. Levina THE ROLE OF AZITROMICINE IN THE THERAPY OF UPPER AIRWAYS RESPIRATORY INFECTIONS
69	E.A. Abashidze, L.S. Namazova, E.V. Kozhevnikova, S.K. Arshba SLEEP DISTURBANCE AMONG CHILDREN
74	A.M. Mamedyarov, L.S. Namazova, L.M. Kuzenkova, N.Y. Semenova, R.M. Torshkhoeva PARTICULARITIES OF POWER-DENSITY SPECTRUMS OF EEG IN CONDITIONS OF PHYSIOLOGICAL REST AND NEGATIVE EMOTIONAL ACTIVATION IN HEALTHY AND IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA
79	NUTRITION AND IMMUNITY E.M. Bulatova, N.M. Bogdanova, T.V. Gabrusskaya, E.A. Lobanova-Dayn IMMUNITY: TRADITIONAL ASSUMPTIONS AND NEW DATA ON THE IMMUNE RESPONSE FORMATION IN ONTOGENESIS
88	LECTURES N.D. Soroka SPECIFICITY OF IMMUNOTHERAPY FOR LINGERING AND RECURRENT RESPIRATORY DISEASES OF CHILDREN
93	O.S. Gundobina, E.V. Komarova APPLICATION OF ENZYMATIC MEDICATIONS IN PEDIATRICS
97	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS N.I. Bagirova, V.I. Kirillov URINARY SYSTEM INFECTION IN CHILDREN: CLINICAL COURSE, DIAGNOSTICS, TREATMENT
101	V.K. Tatochenko ETIOTROPIC AND SYMPTOMATIC THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS
106	N.I. Taybulatov CALCIUM DEFICIENCY OF CHILDREN: WAYS TO SOLVE THE PROBLEM
110	O.A. Tutina, E.N. Fedulova, V.N. Kopeykin, O.V. Fedorova, A.R. Bogomolov MEDICAL NUTRITION FOR NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE IN CHILDREN
116	L.N. Mazankova, T.A. Chebotareva, I.D. Maykova UP-TO-DATE APPROACHES TO IMPROVING IMMUNOBIOLOGICAL THERAPY OF VIRAL DIARRHEA OF CHILDREN
121	A.A. Gafurov, V.V. Botvinieva, G.U. Tuychiev, M.E. Abdullaeva COMPLEX APPROACH TO SELECTION OF TREATMENT OF ESOPHAGOGASTRIC HEMORRHAGE OF CHILDREN WITH PORTAL HYPERTENSION
124	CLINICAL OBSERVATION F.Ch. Shahtahtinskaya EXPERIENCE OF CETIRIZINE SYRUP APPLICATION IN THE ATOPIC ECZEMA IN CHILDREN
127	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA M. Banicevic THE HEALTH CARE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SERBIA
132	SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE «PHARMACOTHERAPY AND DIETOLOGY IN PEDIATRICS», VI FORUM «CHILDREN AND MEDICINES» AND II FORUM «NUTRITION AND CHILDREN'S HEALTH», SEPTEMBER 16–17, 2008, IVANOVO
134	SHORT MESSAGES N.A. Morozova, A.S. Nikulina EXPERIENCE OF VITAMIN'S COMPLEX ADMINISTRATION IN ORGANIZED COMMUNITY
137	I.A. Gromov, R.M. Torshkhoyeva MODERN TECHNOLOGIES OF VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES PRODUCTION
140	FEEDING CHILDREN WITH FOOD ALLERGY TRAINING FOR TEACHING — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS V.N. Timchenko, E.B. Pavlova
142	MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF FEVER AMONG CHILDREN WITH INFECTIOUS PATHOLOGY
147	M.G. Galitskaya, L.S. Namazova VACCINE AGAINST PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER
152	IN MEMORY OF KISLYAK NATAL'YA SERGEEVNA (1926–2008)

Обращение главного редактора



Дорогие друзья, коллеги, соратники (и соратницы)!

Вы знаете, какой замечательный юбилей отпраздновали в сентябре педиатры? Ну, конечно, знаете — 245-летний юбилей старейшей детской клиники страны, ныне называемой Научным центром здоровья детей РАМН. Да-да, помните, как в известном стихотворении Даниила Хармса — «И не двадцать, и не тридцать, а ровно»... **245!** И все мы, педиатры, причем не только Научного центра, но и всей нашей огромной армии детских врачей страны, безусловно, не можем не гордиться не только самим юбилеем — а он действительно впечатляет, — но и теми в общем-то ежедневными подвигами, которые совершались нашими предшественниками на протяжении всей долгой и достойной истории отечественной педиатрии. Об этом читайте в статье А.А. Баранова и В.Ю. Альбицкого «Путь длиною в два столетия!».

В этом номере мы также публикуем для вас много интересных материалов по вакцинации (материалы наших авторов на стр. 10, 14, 18, 147), респираторным инфекциям (стр. 24–25, 64, 88, 101, 142), болезням желудочно-кишечного тракта (стр. 38, 93, 110, 116, 121), почек (стр. 57, 60, 97), аллергическим заболеваниям (стр. 34, 43, 48, 74, 124, 140), генетике (стр. 30–31), нарушениям сна у детей (стр. 69), применению витаминов и минералов в педиатрии (стр. 106, 134, 137), открыли новую рубрику «Питание и иммунитет» (стр. 79), а также публикуем «мысли вслух о будущем педиатрии» наших сербских коллег и отчет о проведении научно-практической конференции Союза педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», проходившей в сентябре 2008 года в г. Иваново. И еще многое другое...

Друзья, мы с вами совершенно необыкновенная когорта — когорта защитников детей от болезней, тлетворного влияния окружающего мира, а иногда и от них самих и их родителей. Потому что мы — педиатры.

Да здравствует педиатрия!

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

DEAR FRIENDS, COLLEAGUES, ASSOCIATES!!

YOU ARE WELL AWARE OF WHAT A MARVELOUS ANNIVERSARY PEDIATRICIANS HAVE CELEBRATED THIS SEPTEMBER, AREN'T YOU? OH, YOU ARE — 245TH ANNIVERSARY OF THE OLDEST CHILDREN'S HOSPITAL IN RUSSIA, NOW BEARING THE NAME OF THE SCIENTIFIC CENTER FOR THE CHILDREN'S HEALTH OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES. I THINK YOU REMEMBER THE FAMOUS VERSES BY DANIIL KHARMS: «NEITHER TWENTY, NOR THIRTY BUT»... **245 STRAIGHT!** AND EVERY LAST ONE OF US PEDIATRICIANS BOTH FROM THE SCIENTIFIC CENTER AND FROM OUR ENTIRE LEGION OF THE RUSSIAN CHILDREN'S DOCTORS CANNOT BUT BE PROUD BOTH OF THE ANNIVERSARY ITSELF, WHICH IS UNDOUBTEDLY IMPRESSIVE, AND THOSE DAILY FEATS OUR PREDECESSORS ACCOMPLISHED OVER THE LONG AND DIGNIFIED HISTORY OF THE RUSSIAN PEDIATRICS. YOU MAY READ ABOUT IT IN THE ARTICLE «A 200-YEAR PATH!» BY A.A. BARANOV AND V.YU. ALBITSKY.

IN THIS ISSUE, WE SHALL ALSO PUBLISH A GOOD DEAL OF INTERESTING MATERIALS ABOUT VACCINATION (ARTICLES BY OUR AUTHORS ARE GIVEN ON THE PAGES 10, 14, 18, 147), RESPIRATORY INFECTIONS (PAGES 24–25, 64, 88, 101, 142), GI DISEASES (PAGES 38, 93, 110, 116, 121), KIDNEY DISEASES (PAGES 57, 60, 97), ALLERGIES (PAGES 34, 43, 48, 74, 124, 140), GENETICS (PAGES 30–31), CHILDREN'S SLEEP DISORDERS (PAGE 69), VITAMINS AND MINERALS APPLICATION IN PEDIATRICS (PAGES 106, 134, 137). WE HAVE ALSO OPENED A NEW COLUMN «NUTRITION AND IMMUNITY» (PAGE 79) AND SHALL PUBLISH «THOUGHTS ALOUD ABOUT THE FUTURE OF PEDIATRICS» FROM OUR SERBIAN COLLEAGUES AND A REPORT ON THE SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE «PHARMACOTHERAPY AND DIETOLOGY IN PEDIATRICS» CONDUCTED BY THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN IVANOV IN SEPTEMBER 2008. AND MANY OTHER THINGS...

DEAR FRIENDS, TRULY WE ARE A UNIQUE COHORT THAT PROTECTS CHILDREN FROM DISEASES, PERNICIOUS INFLUENCE OF THE ENVIRONMENT AND SOMETIMES FROM THEMSELVES AND THEIR PARENTS. BECAUSE WE ARE PEDIATRICIANS.
LONG LIVE PEDIATRICS!

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

Редакционная статья

А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Путь длиною в два столетия!

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,
академик РАМН, доктор медицинских наук,
профессор, директор Научного центра
здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-70-01

Статья поступила 22.05.2008 г.,
принята к печати 04.08.2008 г.

1 сентября 1763 года можно считать историческим днем в становлении отечественной педиатрии, поскольку он является днем рождения Императорского московского воспитательного дома. Это учреждение сыграло исключительную роль в деле охраны здоровья детского населения в России. С его создания берет свое начало государственная система охраны здоровья детей в нашей стране. 27 февраля 2008 г. Президиум Российской академии медицинских наук принял решение о том, что 1 сентября (по старому стилю) 1763 г. следует считать датой основания Научного центра здоровья детей РАМН. Это решение нельзя не признать выдающимся событием в развитии отечественной педиатрической науки и практики, ибо оно восстановило историческую справедливость, стало ярким свидетельством преемственности в деле охраны здоровья детей в имперской, советской и современной России.

Проследивая историю старейшего педиатрического учреждения России, в его деятельности можно выделить несколько основных этапов.

I этап — самый длительный, дореволюционный — 1763–1918 гг. Это история Императорского московского воспитательного дома со дня основания до первой реорганизации. Еще при Петре I в 1712 и 1714 гг. были изданы указы об открытии госпиталей «для зазорных младенцев, которых жены и девки рожают беззаконно, при церквях».

Крутой поворот в вопросе призрения подкидышей был сделан при Екатерине II. Реализация этого важнейшего государственного дела выпала на долю выдающегося государственного деятеля екатерининской эпохи И.И. Бецкого (1704–1795). Именно он представил Императрице проект Воспитательного дома. 1 сентября 1763 г. Екатерина II подписала Манифест об учреждении в Москве «Сиропитального Дома» с госпиталем для бедных родильниц и создании при нем первого в России государственно-го лечебного заведения для лечения младенцев.

С самого основания Московского воспитательного дома большое значение придавалось медицинским аспектам деятельности учреждения. В Воспитательном доме предусматривался штат медицинских работников (доктора, лекари, повивальные бабки).

Интересную запись о своих впечатлениях от посещения Московского воспитательного дома сделал император Австрии Иосиф II, приезжавший в Россию в 1770 г.: «Я отправился в дом для подкидышей, большое, красиво расположенное здание. Дети, которых туда привозят, принимаются отовсюду и воспитываются. Маленьких, еще грудных, зачастую отправля-

A.A. Baranov, V.Y. Al'bitskiy

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

A 200-year course of life!

ют за город, но некоторые остаются в доме, где каждой кормилице дают одного или двух детей. В 3, 4, 5 и 6 лет дети возвращаются обратно и остаются в доме до 16–17, даже до 20. Их распределяют по классам, учат чтению, письму, немного языкам... Девочек учат различным видам домашней работы, но каждую неделю чему-то новому... Комнаты, где спят дети, просторные... Есть еще место, где принимают рожениц. Каждая получает отдельную комнату...»

В 1799 г. в одном из зданий Воспитательного дома была организована так называемая Окружная больница, в которой размещалось 100 коек для детей и работала операционная. Это был первый педиатрический стационар в России. По данным 1871 г., в штате Воспитательного дома находился 31 врач. Со временем в Воспитательном доме накапливался богатый материал о течении заболеваний у детей, методах их лечения, медиками активно изучались некоторые направления клинической и социальной педиатрии. Со второй половины XIX века в Московском воспитательном доме стал осуществляться подробный учет заболеваемости и смертности детей, их динамики и основных причин. Московский воспитательный дом стал главным оспопрививательным центром в России. С 1805 г. ему было предписано изготавливать и рассылать противооспенную вакцину по всей стране, производить оспопрививание всем обращающимся и обучать оспопрививанию всех желающих.

Московский воспитательный дом также был первым учреждением, где начали в 1857 г. производить ревакцинацию оспы, т.е. в недрах Московского воспитательного дома зародился первый в стране Центр иммунопрофилактики.

Одновременно с основанием Московского воспитательного дома в его составе был открыт Секретно-родильный госпиталь на 20 коек для бедных родильниц, не состоящих в браке. В 1800 г. при Родильном госпитале создается Повивальный институт, где сначала обучались воспитанницы Воспитательного дома, а затем и вольные слушательницы.

В 1805 г. учреждается Законно-родильный госпиталь для малоимущих родильниц. Два госпиталя и Повивальный институт составили Родовспомогательное заведение Московского воспитательного дома, которое стало первым Центром, где изучалось родовспоможение как дисциплина, как наука. Таким образом, Императорский московский воспитательный дом по праву заслуживает почетное звание колыбели отечественной педиатрии и акушерства.

II этап — самый короткий — 1918–1922 гг. Московский воспитательный дом реорганизован и превращен в Дом охраны младенца и Институт акушерства. После Октябрьской революции был образован Наркомат государственного призрения (вскоре переименованный в Наркомат социального обеспечения), в составе которого 1 января 1918 г. начал функционировать отдел охраны материнства и младенчества.

13 мая 1918 г. вышло распоряжение по Комиссариату социального обеспечения № 14, подписанное народ-



Первый директор Института охраны материнства и младенчества профессор Г.Н. Сперанский.

ным комиссаром А. Винокуровым: «Ввиду того, что существующие Воспитательные дома с их питомническим промыслом не отвечают задачам социального обеспечения младенчества, поручаю Отделу охраны материнства и младенчества при Народном комиссариате социального обеспечения немедленно приступить к реорганизации воспитательных домов и, в первую голову, Московского воспитательного дома». Выполняя это распоряжение, при отделе Охраны материнства и младенчества была создана специальная медицинская комиссия, которой поручалось выработать предложения по реорганизации Воспитательного дома. Комиссию возглавил видный акушер, профессор А.Н. Рахманов, а ее членами стали авторитетные российские акушеры и педиатры А.А. Кисель, Г.Н. Сперанский, Г.Л. Грауэрман, В.И. Молчанов, П.С. Медовиков и другие. В результате деятельности комиссии Воспитательный дом был реорганизован в «Дом охраны младенца». Основными его работниками стали члены комиссии по реорганизации дома.

Дом охраны младенца принципиально отличался от своего предшественника — Московского воспитательного дома по своим задачам и целям. В основные задачи Московского воспитательного дома входило: «оберечь женский стыд», сохранив тайну рождения



НИИ педиатрии.



Консультативно-диагностический центр НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.



Реабилитационный центр НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.

внебрачных детей; сохранить жизни малюток, рожденных вне брака; воспитать питомцев до 17-летнего возраста. В Доме охраны младенца основные задачи заключались в лечебно-профилактической работе с целью сохранения жизни младенцев; научной работе по изучению нормы и патологии организма женщины и ребенка раннего возраста (до 3-х лет); педагогической деятельности. Следовательно, Дом охраны младенца, обладая клиническими отделениями, лабораториями и высококвалифицированным постоянным персоналом, стал лечебно-профилактическим и научно-педагогическим учреждением, где были заложены основы советской системы охраны материнства и детства.

III этап — 1922–1940 гг. Образование Научного института охраны материнства и младенчества. По инициативе Г.Н. Сперанского при активном участии В.П. Лебедевой 10 ноября 1922 г. на заседании коллегии Наркомздрава было утверждено положение о Государственном научном институте охраны материнства и младенчества, который организовывался путем слияния Дома охраны младенца с Институтом акушерства. Таким образом, два подразделения бывшего Московского воспитательного дома, подвергшись реорганизации, вновь объединялись в одно учреждение, усиленное рядом лабораторий и теоретических отделов, частью расширенных, частью организованных заново. Первым директором Института охраны материнства и младенчества был назначен профессор Г.Н. Сперанский. В дальнейшем, будучи членом-корреспондентом Академии наук СССР, действительным членом Академии медицинских наук СССР, Героем Социалистического Труда, он оставался бессменным научным руководителем Института.

С 1934 г. в течение 14 лет директором оставалась соратница Г.Н. Сперанского — Ф.И. Зборовская. Научная работа велась кафедрами социальной гигиены матери и ребенка, акушерства и женских болезней, физиологии и биохимии в приложении к матери и ребенку, патологии раннего детского возраста, педологии и педагогики раннего детского возраста.

С самого начала своей деятельности Институт занимался различными вопросами физиологии и патологии детей раннего возраста. Большое внимание уделялось сохранению жизни и вынашиванию недоношенных детей. В дальнейшем в Институте изучался широкий спектр фундаментальных и прикладных проблем педиатрической науки. В частности, в 30-х гг. начали исследовать хронические заболевания органов дыхания, клиники института одними из первых стали применять сульфаниламиды для лечения пневмоний у маленьких детей. Также Институт включил в план работы изучение острых детских инфекций. Особое внимание было уделено профилактике кори, что позволило значительно снизить заболеваемость и смертность от кори у детей раннего возраста. В туберкулезной клинике на основе изучения вопросов клиники, диагностики и лечения разрабатывались мероприятия по борьбе с туберкулезом.

IV этап — 1940–1998 гг. В 1940 г. Институт охраны материнства и младенчества был преобразован в Институт педиатрии Наркомздрава РСФСР, а акушерско-гинекологическая помощь передана самостоятельному Институту акушерства и гинекологии. 30 июня 1944 г. Совнарком СССР издал Постановление об учреждении при Наркомате здравоохранения СССР АМН СССР и утвердил список ее институтов. В 1945 г. Институт педиатрии вошел в число учреждений Академии медицинских наук СССР. Академический институт педиатрии возглавляли: Г.Н. Сперанский (1948–1951 гг.), М.Н. Казанцева (1951–1954 гг.), академик АМН СССР, профессор О.Д. Соколова-Пономарева (1954–1960) и на протяжении 45 лет академик РАМН, профессор М.Я. Студеникин (1960–2005 гг.).

В послевоенные годы Институт продолжает развиваться как многопрофильное научно-исследовательское клиническое педиатрическое учреждение. В Институте был создан специальный отдел по изучению высшей нервной деятельности и воспитанию ребенка раннего возраста (руководитель профессор Н.М. Щелованов), организованы клиники нервных и психических болезней, а также отдел по изучению организационных форм лечебно-профилактической помощи ребенку. Инфекционная клиника под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора А.М. Доброхотовой посвятила свои исследования актуальным в до- и послевоенные годы инфекциям — дифтерии, кори, коклюшу, скарлатине и внесла немалый вклад в значительное снижение заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Позже, в 60–70-е гг., уже руководимая членом-корреспондентом АМН СССР, профессором С.Д. Носовым, клиника плодотворно занималась изучением респираторных вирусных инфекций, а также влиянием профилактических прививок на организм ребенка.

В 1952 г. открывается кардиологическое отделение, которое возглавила сначала профессор М.Н. Казанцева, а затем академик АМН СССР, профессор О.Д. Соколова-Пономарева. В отделении большое внимание уделялось детской ревматологии. В дальнейшем на первый план вышли такие заболевания сердечно-сосудистой системы, как артериальная гипертония у детей, изучение которой велось под руководством Е.А. Надеждиной, Х.М. Маркова, В.И. Сербина, пороки сердца, аритмии, болезни суставов, которыми не одно десятилетие занималась профессор А.А. Яковлева.

В 1962 г. институт переехал в новое здание на Ломоносовском проспекте, в котором он размещается и



НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков

по сей день. С переездом произошла структурная перестройка института, изменились его научные приоритеты и основные направления практической деятельности.

Впервые в стране были созданы нефрологическое, гематологическое, аллергологическое, хирургическое отделения, гастроэнтерологическая группа, отделение функциональной диагностики, лаборатория клинической вирусологии, цитохимическая лаборатория здоровья детей, отделение лечебной физкультуры и спортивной медицины, отдел планирования и прогнозирования научных исследований.

V этап — с 1998 г. по настоящее время в качестве Научного центра здоровья детей РАМН. 21 января 1998 г. Решением Президиума РАМН образовано государственное научно-клиническое учреждение нового типа — Научный центр здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН) путем слияния НИИ педиатрии РАМН и НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков РАМН. С 2006 г. в состав НЦЗД вошло вновь созданное учреждение — НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.

Приведенные исторические факты свидетельствуют, что Императорский Московский воспитательный дом как учреждение не прекратил своего существования после Октябрьской революции, а, пережив ряд реорганизаций, продолжил свою деятельность в новом качестве. Таким образом, образование Научного центра здоровья детей РАМН является конечным результатом этих реорганизаций, и, следовательно, днем рождения НЦЗД РАМН справедливо следует считать 1 (12) сентября 1763 года.

Вакцинация в современном мире

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Изучение эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной инфекции типа В у детей раннего возраста

В ДАННОЙ СТАТЬЕ ОБСУЖДАЕТСЯ ПРОБЛЕМА БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ. ПРЕДСТАВЛЕН ШИРОКИЙ СПЕКТР БОЛЕЗНЕЙ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ КОТОРЫХ ВЫСТУПАЕТ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*. ЕДИНСТВЕННЫМ НАДЕЖНЫМ СРЕДСТВОМ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЯВЛЯЕТСЯ АКТИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ. АВТОРЫ, ОСНОВЫВАЯСЬ НА СОБСТВЕННОМ ОПЫТЕ, ДЕМОНИСТРИРУЮТ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЯЕМОЙ ВАКЦИНЫ, А ТАКЖЕ ДАЮТ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ВАКЦИНАЦИИ У ЭТОЙ КАТЕГОРИИ ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВАКЦИНАЦИИ, ДЕТИ.

10

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна,
врач 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 17.03.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Haemophilus influenzae, относящаяся к семейству *Pasteurellaceae*, представляет собой маленькие ($1 \times 0,3$ мкм) грамотрицательные, неподвижные, полиморфные, неспорообразующие палочки (или коккобациллы) [1]. Различают капсулообразующие (капсулированные) и не образующие капсул (некапсулированные) штаммы гемофильной палочки. Они являются факультативными анаэробами. Капсулированные штаммы *Haemophilus influenzae* подразделены на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f) в зависимости от антигенных свойств капсулы. Наличие капсулы имеет большое клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. Большинство инвазивных инфекций вызывается штаммами *H. influenzae* типа b (*Hib*). Капсула *Hib* состоит из полирибозил-рибитол-фосфата (PRP), определяющего более высокую вирулентность микроорганизма по сравнению с другими капсульными типами. *H. influenzae* является исключительно человеческим патогеном. Передача *Hib* происходит воздушно-капельным путем или при контакте с инфицированным материалом как от бессимптомных носителей, так и от больных. Но контагиозность невелика, в связи с чем заболевание не носит эпидемического характера. Только у небольшого процента лиц, контактировавших с возбудителем, в дальнейшем развиваются клинические проявления болезни [2].

Бактерионосительство *Haemophilus influenzae* типа b (*Hib*) весьма широко распространено среди детей раннего возраста. Исследования, проведенные в НИИ педиатрии НЦЗД 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, E.G. Filyanskaya

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

Studying the efficiency and safety of vaccination against hemophilic infections type B of infants

THIS ARTICLE TAKES UP THE ISSUE OF CARRYING HEMOPHILIC BACTERIA INFECTIONS. IT REPRESENTS A WIDE RANGE OF DISEASES WHOSE ETIOLOGICAL FACTOR IS *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*. THE ONLY DEPENDABLE MEANS OF SPECIFIC PROPHYLAXIS IS THE ACTIVE IMMUNIZATION. BASED ON THEIR EXPERIENCE OF VACCINE APPLICATION, THE AUTHORS DEMONSTRATE THE SAFETY AND EFFICIENCY OF THE APPLIED VACCINE AND GIVE RECOMMENDATIONS TO OPTIMIZE INFANT VACCINATION.

KEY WORDS: HEMOPHILIC INFECTION, VACCINATION, INFANTS.

Hib-инфекция широко распространена в мире, наиболее часто она обуславливает менингит, эпиглоттит, сепсис и пневмонию. Реже встречается целлюлит, эндокардит, фасциит и септический артрит [1]. Так, до введения вакцинации против *Hib*-инфекции частота болезней (на 100 000 детей) этой этиологии у детей до 5 лет достигала в США 60–130, в Австралии — 53, в Шотландии — 25,5 [4–6]. Значение заболеваемости *Hib*-менингитами в Москве, рассчитанное на основании этиологической расшифровки всех случаев бактериального менингита и популяционного надзора в течение 2 лет, составляет 5,7 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет (определено в 1999–2001 гг.) [7]. Наибольшее бремя *Hib*-менингитов несут дети, относящиеся к возрастной группе от 4 до 18 месяцев жизни. Дети младше 3 мес и старше 6 лет этой болезнью страдают редко [8]. По данным ВОЗ, общий груз *Hib*-инфекции для стран, еще не приступивших к массовой вакцинации, оценивается в 100–200 случаев на 100 тыс. детского населения [9]. После оценки значения данной инфекции, частоты бактерионосительства, роста резистентности к антибиотикам, наличия осложненных форм *Hib*-инфекции, высокого процента летальных исходов становятся понятными необходимость, а также медицинская и экономическая целесообразность профилактики данной инфекции. Единственным надежным средством специфической профилактики этого 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 препарата, 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].

Исследование проводилось в отделении вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и лаборатории клинической иммунологии, иммуногенетики и вирусологии НЦЗД РАМН. На вакцинацию с информированного согласия родителей были отобраны 40 детей (22 мальчика — 55% и 18 девочек — 45%). Преобладали дети в возрасте от 1 до 5 лет — 33 ребенка (82,5%), в возрасте до 1 года было 3 (7,5%) пациента, старше 5 лет — 4 (10%). Дети были распределены по группам здоровья. Контрольную группу практически здоровых детей составили 7 человек (17,5%); группу детей с различными проявлениями аллергических болезней — 26 (65%) пациентов; часто болеющих детей было 3 (7,5%); с поражениями почек было 2 ребенка (5%); с наследственной патологией — также 2 ребенка. В зависимости от исходного состояния здоровья при необходимости назначалась медикаментозная подготовка перед вакцинацией. Детей вакцинировали двумя вакцинами. 25 детей (62,5%) иммунизировали вакциной Акт-Хиб (Франция) — 13 мальчиков (52%) и 12 девочек (48%), а 15 детей (37,5%) — вакциной Хиберикс (Бельгия) — 9 мальчиков (60%) и 6 девочек (40%). Обе вакцины вводились в дозе 0,5 мл внутримышечно в передненатальную поверхность бедра (верхняя треть) у детей до 4 лет или в дельтовидную мышцу у детей старше 4 лет. С целью изучения иммунного статуса детей и наличия или отсутствия антител к гемофильной палочке типа В мы брали анализ крови непосредственно до вакцинации и через 4–6 нед после вакцинации. Определяли такие показатели иммунного статуса, как иммуноглобулины (Ig) G, M, A, E, цитокины — фактор некроза опухоли альфа

(TNF α), интерферон гамма (INF γ), интерлейкин 5 и 13 (ИЛ 5, ИЛ 13), а также кортизол, прокальцитонин и С-реактивный белок. Оценивали изменения титров антител против гемофильной инфекции (IgG-PRP). Уровень иммуноглобулинов определяли турбидиметрическим методом на приборе «Clima» (Испания), уровень интерлейкинов — иммуноферментным методом на аппарате «Сапфир» (Россия) с использованием зарубежных реактивов. Кортизол определяли на автоматической системе «Vitros ECI-diagnostica» (Johnson & Johnson, США) иммунофлуоресцентным методом. Антитела против *Hib*-инфекции выявляли с помощью иммуноферментного набора «Immunozyt Hib IgG» (IBL, Hamburg).

Клинически при применении вакцины Акт-Хиб общие реакции в виде повышения температуры (не выше 38,5°) и общего недомогания наблюдались у 2-х детей из 17, которые купировались однократным приемом жаропонижающего препарата. Местные реакции при использовании вакцины Акт-Хиб отмечались у 3-х детей (болезненность и покраснение места инъекции), которые самостоятельно прошли на 2–3-и сутки. Оценить переносимость вакцины Хиберикс сложно, так как она применялась одновременно с вакциной Инфанрикс, но и в этой комбинации общая реакция в виде субфебрильной температуры (не выше 37,6°) наблюдалась у 2-х детей из 14 (14%). Местная реакция (покраснение в месте инъекции, которое прошло самостоятельно в течение 2-х сут) отмечена у 1 ребенка (7%).

Иммунный статус оценивали отдельно у мальчиков и девочек, так как при вакцинации встречается половой диморфизм. Как видно из табл. 1, до иммунизации против *Hib*-инфекции у мальчиков иммуноглобулины классов G, A, M не превышали возрастную норму, после вакцинации достоверных отклонений со стороны этих трех классов иммуноглобулинов (G, M, A) не выявлено, хотя имелась лишь небольшая тенденция к повышению IgG и снижению IgA и IgM. Что касается иммуноглобулина E, то у 20 мальчиков (из 22) в динамике (до и после вакцинации) достоверных изменений не было обнаружено. Однако были выявлены два ребенка, у которых исходный уровень иммуноглобулина E был увеличен (у одного ребенка он превышал норму в 2,5 раза, а у другого — в 25 раз, т. е. составлял почти 1500 МЕ/мл). У них после вакцинации произошло увеличение этих показателей (на 20–30%). У ребенка, уровень IgE которого превышал норму в 25 раз, в анамнезе был отек Квинке на введение творога в возрасте 6 мес. Второй мальчик (с IgE, превышающим норму в 2,5 раза) полгода назад перенес серозный менингит. Следует отметить, что клинически поствакцинальный период протекал у обоих детей гладко.

Как следует из табл. 2, у 18 девочек на фоне вакцинации значимых изменений в содержании иммуноглобулинов не выявлено, хотя имелась тенденция к повышению в основ-

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E у мальчиков ($n = 22$) до и после вакцинации против *Hib*-инфекции

Ig	До вакцинации, M1 $\pm$ m1	После вакцинации, M2 $\pm$ m2
G	617 $\pm$ 35,11 мг%	644,1 $\pm$ 33,38 мг%
A	53,59 $\pm$ 5,82 мг%	47,86 $\pm$ 4,52 мг%
M	92,36 $\pm$ 6,9 мг%	85,59 $\pm$ 5,7 мг%
E*	9,9 $\pm$ 3,58 МЕ/мл	15,65 $\pm$ 4,64 МЕ/мл

Примечание:

* — $n = 20$.

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E в сыворотке крови у девочек до и после вакцинации против *Hib*-инфекции

Ig	До вакцинации, M1 ± m1 (n = 18)	После вакцинации, M2 ± m2 (n = 16)
G	577,5 ± 41,13 мг%	692,86 ± 55,95 мг%
A	44,13 ± 6,09 мг%	47,64 ± 5,88 мг%
M	74,3 ± 6,93 мг%	82,94 ± 9,86 мг%
E	12,5 ± 4,7 МЕ/мл	17,75 ± 4,82 МЕ/мл

Таблица 3. Содержание интерлейкинов в сыворотке крови у мальчиков (n = 22) до и после вакцинации против *Hib*-инфекции

	До вакцинации	После вакцинации
ИЛ	M1 ± m1, пг/мл	M2 ± m2, пг/мл
TNF α	7,84 ± 0,86	6,77 ± 0,59
INF γ	1,05 ± 0,19	0,96 ± 0,15

Таблица 4. Содержание интерлейкинов в сыворотке крови у девочек до (n = 18) и после (n = 16) вакцинации против *Hib*-инфекции

	До вакцинации	После вакцинации
ИЛ	M1 ± m1, пг/мл	M2 ± m2, пг/мл
TNF α	8,34 ± 0,8	8,66 ± 1,47
INF γ	0,97 ± 0,12	1,15 ± 0,24

ном иммуноглобулинов G. Две девочки на повторное исследование не явились. Как видно из табл. 3 и 4, со стороны интерлейкинов достоверных изменений на введение вакцины не было отмечено ни у мальчиков, ни у девочек, хотя отмечался довольно выраженный разброс индивидуальных показателей. При анализе иммуногенности вакцины (табл. 5 и 6) против *Hib*-инфекции выявлено, что у всех девочек (n = 16) был выраженный иммунный ответ на вакцинацию (выработка антител в самых высоких титрах (более 6 мкг/мл). У 2 мальчиков (из 22) антитела против гемофильной палочки типа В после вакцинации не выработались — оказались отрицательными как до, так и после вакцинации. В анамнезе у матери одного из мальчиков имелся рак щитовидной же-

Таблица 5. Уровень антител против *Hib*-инфекции у мальчиков (n = 22) до и после вакцинации

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

Таблица 6. Уровень антител против *Hib*-инфекции 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	16 (100%)

лезы. Мать оперирована за 2 года до данной беременности, находится на заместительной гормональной терапии все время, в том числе и во время беременности. У матери второго мальчика в анамнезе первичное невынашивание беременности. Данная беременность наступила после двух беременностей, закончившихся выкидышем на ранних сроках, протекала на фоне гормональной терапии. У обоих мальчиков выявлено достоверное снижение (по сравнению с нормой) иммуноглобулинов класса А. Уровни прокальцитонина и С-реактивный белок на фоне вакцинации у всех детей оставались отрицательными.

Выводы. Таким образом, как показали наши данные, вакцины против *Hib*-инфекции переносятся хорошо. Выраженных (значимых) отклонений в показателях иммунного статуса на фоне вакцинации даже у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья выявлено не было. У детей, в анамнезе которых имелись тяжелые болезни в основном аллергического характера, иммунизацию рекомендовано проводить с предварительным определением уровня IgE. Вакцинация дает выраженное повышение уровня антител (IgG-PRP) практически у всех детей. Дети с отягощенным семейным анамнезом (матери которых имели тяжелые болезни и получали гормональную терапию) оказались до и после вакцинации серонегативными, поэтому после тщательного изучения анамнеза таких детей необходимо исследовать их иммунологический статус до начала вакцинации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Данные о роли гемофильной палочки В в патологии детского возраста (аналитический обзор). — М., 2003. — С. 2–12.
2. Devarajan V. *Haemophilus Influenzae* Infections. // *Pediatr. Res.* — 1994. — № 36. — Р. 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. — Р. 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. — Р. 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. — Р. 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. — Р. 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.



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

Межрегиональная общественная организация содействия детям-инвалидам,
страдающим ревматическими болезнями
«Возрождение»

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



Дорогой доктор!
Давайте действовать вместе.
Сообщите, пожалуйста, родителям Ваших юных пациентов
о нашей общественной организации.

Подробная информация на www.childhope.ru
e-mail: info@childhope.ru
(495) 783 74 42

Вакцинация в современном мире

Л.К. Асламазян, Л.С. Намазова, М.Г. Галицкая

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Генитальные кондиломы. Распространенность, этиология, лечение и профилактика

СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. СТАЛО ИЗВЕСТНО, ЧТО В ОКТЯБРЕ 2008 Г., НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ И ФИЗИОЛОГИИ В ЭТОМ ГОДУ ПРИСУЖДЕНА НЕМЦОМУ ДОКТОРУ ХАРАЛЬДУ ЦУР ХАУЗЕНУ, ДОКАЗАВШЕМО РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, КАК ПРИЧИННОГО ФАКТОРА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. ЭТО ОТКРЫТИЕ ТРУДНО ПЕРЕОЦЕНИТЬ УЖЕ ИЗ-ЗА ТОГО ОБСТОЯТЕЛЬСТВА, ЧТО ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ САМОЙ ЧАСТОЙ ИЗ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ. АВТОРАМИ ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА. БОЛЕЕ ПОДРОБНО ПРЕДСТАВЛЕНО ОДНО ИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДАННОЙ ИНФЕКЦИИ — ОСТРОКОНЕЧНЫЕ КОНДИЛОМЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ. УЧИТЫВАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, АВТОРЫ УБЕДИТЕЛЬНО ДЕМОНИСТРИРУЮТ, ЧТО ЕДИНСТВЕННОЙ ВОЗМОЖНОСТЬЮ УБЕРЕЧЬ ЧЕЛОВЕКА ОТ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ОСТРОКОНЕЧНЫЕ КОНДИЛОМЫ, ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА.

14

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 11.02.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Среди болезней, передающихся половым путем, особое значение имеет папилломавирусная инфекция. Во всем мире наблюдается рост заболеваемости этой инфекцией. При массовых исследованиях вирус папилломы человека (ВПЧ) был обнаружен у 40–50% молодых женщин. По статистическим данным центра по инфекционным болезням (Атланта, США), ВПЧ встречается в 3 раза чаще, чем генитальный герпес. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, подробно описаны более 70 типов, твердо установлен факт, что определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения [1]. Клиническим проявлением персистирующей инфекции ВПЧ типов 6 и 11 являются аногенитальные бородавки (кондиломы). Кондиломатоз развивается через 2–3 мес после заражения, в 20–30% случаев наступает самоизлечение, а приблизительно у 30% больных наблюдаются рецидивы. По данным Великобритании и Австралии, распространенность остроконечных кондилом составляет от 4 до 13% [2]. Вероятность заражения ВПЧ при половом контакте составляет около 70%. При этом риск заражения выше при начале половой жизни вскоре после менархе, что, видимо, связано с более восприимчивым эпителием генитального тракта у молодых девушек. Пик заболеваемости приходится на 15–25-летних женщин. Однако все данные по заболеваемости папилломавирусной инфекцией сильно занижены, так как в большинстве случаев данное заболевание протекает без проявления клинических симптомов (лишь в 10% случаев кондиломы видны невооруженным глазом, в 20% случаев обнаруживаются при кольпоскопическом исследовании) [2, 3].

L.K. Aslamazian, L.S. Namazova, M.G. Galitskaya

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

Genital condylomas. Prevalence, etiology, treatment and prevention

THE ARTICLE IS DEDICATED TO THE PAPILLOMAVIRUS INFECTION. AS IT BECAME KNOWN IN OCTOBER 2008, THE NOBEL PRIZE IN THE FIELD OF MEDICINE AND PHYSIOLOGY THIS YEAR IS AWARDED TO THE GERMAN DOCTOR OF HARALD ZUR HAUSEN WHO HAS PROVED THE ROLE OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS AS CAUSATIVE FACTOR OF THE CERVICAL CARCINOMA. THIS IS EPOCH-MAKING DISCOVERY BECAUSE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS MOST FREQUENT OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. THE AUTHORS DEMONSTRATED THE HIGH HPV PREVALENCE. ONE OF THE MOST FREQUENT MANIFESTATIONS OF THIS INFECTION IS IN MORE DETAILS PRESENTED POINTED CONDYLOMA, CLINICAL COURSE OF THE DISEASE AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ITS VARIOUS FORMS. CONSIDERING TREATMENT INEFFICIENCY, THE AUTHORS CONVINCINGLY DEMONSTRATE THAT THE ONLY OPPORTUNITY AVAILABLE TO KEEP A HUMAN FROM THE ILLNESS DEVELOPMENT IS A SPECIFIC IMMUNE PREVENTION.

KEY WORDS: PAPILLOMAVIRUS INFECTION, POINTED CONDYLOMAS, PRECANCERS, PREVENTION.

Этиология. Возбудителем папилломавирусной инфекции является вирус папилломы человека (ВПЧ), который относится к семейству паповирусов (Papoviridae), к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочечной ДНК. Нуклеиновая кислота, выделенная из вируса, обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. ВПЧ обладает эпителиотропностью и обнаруживается в коже, а также в слизистой оболочке рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, прямой кишки, половых органов [2, 4, 5]. Вирус папилломы человека, в отличие от многих других вирусов, не растет в культуре клеток и не может быть получен в виде массы вирусных частиц вирионов. Однако с помощью электронного микроскопа вирионы этого вируса обнаружены в пораженных тканях. Вирус также может быть обнаружен с помощью современных молекулярно-биологических методов, которые основаны на обнаружении ДНК, являющейся геномом вируса.

Благодаря молекулярно-биологическим методам диагностики стало известно, что существует около 100 типов папилломавирусов, каждый из которых обуславливает специфическое клиническое проявление болезни. Известно, что поражение слизистых гениталий чаще всего вызывают следующие типы ВПЧ — 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42–45, 54–59, 66–70 [6].

Ранее считалось, что ВПЧ вызывают только генитальную инфекцию, и заражение происходит только половым путем, однако эта точка зрения была пересмотрена в связи с тем, что эти вирусы были обнаружены у детей и подростков, не живущих половой жизнью. По данным различных исследований было доказано, что среди беременных было значительно больше ДНК-позитивных, чем среди небеременных женщин, это, вероятно, связано с транзиторной иммуносупрессией и, как следствие, усиленной репликацией вируса [7]. При изучении возможности передачи вируса от матери ребенку во время родов была обнаружена ДНК вируса в эпителии слизистой оболочки ротовой полости более чем у половины детей. При этом следует отметить, что вирусы типа 6 и 11, которые хоть и относятся к вирусам низкого онкогенного риска, часто являются причиной респираторного папилломатоза у новорожденных. Кроме заражения при прохождении через родовые пути также возможно инфицирование плода через амниотические оболочки [8–13]. Респираторный папилломатоз может встречаться и у взрослых лиц, являясь следствием инфицирования при орально-генитальном сексуальном контакте.

Течение папилломавирусной инфекции. Выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы папилломавирусной инфекции.

Одним из клинических проявлений папилломавирусной инфекции слизистых являются остроконечные кондиломы, которые представляют собой разрастания соединительной ткани с сосудами, покрытые плоским эпителием с морфологическими признаками папилломавирусной инфекции. Они выступают над поверхностью кожи и слизистой, имеют ножку, могут иметь широкое основание. Чаще остроконечные кондиломы представлены множественными разрастаниями, но могут быть и одиночными. Основание не спаяно с окружающими тканями, подвижно, может быть как мягкой, так и плотной консистенции, цвет на коже беловатый или коричневый, на слизистых оболочках — от бледно-розового до красноватого. На поверхности возможны признаки ороговения. Часто все это сопровождается воспалением, нарушением микроциркуляции, отеком.

Каждый день в России рак шейки матки уносит 17 жизней.¹

**ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ПОМОЧЬ
ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?**

Всё, что возможно!

Подумайте, застрахованы ли Вы и Ваша дочь от рака шейки матки?

Эта болезнь вызывается особыми типами вируса папилломы человека (ВПЧ)² 8 из 10 женщин инфицируются этим вирусом в течение жизни³, и чаще — в молодом возрасте.²

Уже есть вакцина, которая помогает предотвращать заболевания, связанные с ВПЧ. Защитите своё будущее уже сегодня!

**Обратитесь к Вашему врачу или
звоните по тел.: 8-800-555-8888**

**Для большей информации
по этому вопросу посетите сайт
www.hpv-vaccine.ru**

**ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.**



1. Эпидемиологические новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2008 г.
2. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2007 г.
3. Brown DR, Shew ML, Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182–92.

Кроме остроконечных выделяют инвертированные кондиломы. Инвертированные кондиломы локализуются в криптах слизистой оболочки цервикального канала, диагностируются только на удаленном препарате шейки матки и клинически проявляются гипертрофией и утолщением шейки матки [14].

Субклиническая форма папилломавирусной инфекции не сопровождается клиническими симптомами, но может диагностироваться при кольпоскопии и микроскопическом исследовании ткани [14–16].

Латентная форма папилломавирусной инфекции не диагностируется ни кольпоскопически, ни цитологически и гистологически. Диагноз ставится на основании полимеразной цепной реакции, *Hybrid Capture* (гибридизация в растворе). При этих методах диагностики определяется также тип вируса и прогноз развития заболевания.

Остроконечные кондиломы имеют характерную кольпоскопическую картину. Поражение представляет собой белесые эпителиальные образования с пальцеобразными выростами, придающими им неправильную форму. Наиболее важным диагностическим критерием служит наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая выявляется после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты [17].

Однако следует отметить, что даже для опытного кольпоскописта дифференциальная диагностика субклинической формы папилломавирусной инфекции и предраковых состояний может быть затруднительной. Принято считать, что одним из признаков плоских кондилом является неравномерное поглощение эпителием водного раствора Люголя, что отличает его от атипического эпителия, не содержащего гликоген. Проведение кольпоскопически ориентированной биопсии позволяет увеличить точность диагностики предраковых состояний шейки матки на 25% [18].

Лечение папилломавирусной инфекции. В настоящее время не существует специфического лечения папилломавирусной инфекции, положительный эффект которого был бы длительным и стойким. Используют разные способы физической и химической деструкции генитальных кондилом (криохирургия, лазерная терапия с применением CO₂ лазера, применение различных препаратов салициловой кислоты, трихлоруксусной кислоты, подофилина, блеомицина), также применяется системная терапия с использованием препаратов интерферона, но, к сожалению, частота успешного лечения не велика.

Профилактика папилломавирусной инфекции.

До 2006 г. профилактикой заражения ВПЧ можно было считать: поздний сексуальный дебют, моногамную сексуальную жизнь, использование барьерных методов контрацепции, лечение сопутствующих инфекций половой сферы, а также своевременный скрининг на раннее выявление болезни. К сожалению, все эти методы не могут полностью защитить от папилломавирусной инфекции и повлиять на ее распространенность.

С июня 2006 г. во всем мире началась новая эра в профилактике ВПЧ-инфекции с помощью вакцинации. Квад-ривалентная вакцина, зарегистрированная во многих странах, в том числе и в России, направлена против четырех (16, 18, 6, 11) серотипов папилломавируса, которые имеют наибольшее клиническое значение.

Это рекомбинантная вакцина, состоящая из вирусоподобных частиц (VLP) 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов ВПЧ. Каждая доза вакцины (0,5 мл) содержит 20 мкг ВПЧ 6 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 11 L1 протеина, 4 мкг ВПЧ 16

L1 протеина, 20 мкг ВПЧ 18 L1 протеина, 225 мкг алюминиевого адъюванта и буферный раствор.

Как показали эпидемиологические исследования, вакцина против 16 и 18 типов ВПЧ может предотвратить более 70% всех цервикальных раков [19]. Включение в вакцину 6 и 11 неонкогенных типов делает ее еще более полезной, поскольку позволяет предупредить абсолютное большинство генитальных кондилом.

Квад-ривалентная вакцина предназначена для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16, 18 типов:

- рака шейки матки, влагалища и вульвы;
- генитальных кондилом;
- цервикальных, вульварных, вагинальных неоплазий (CIN1, CIN2/3, VIN, VaIN).

Вакцинация против ВПЧ проводится детям обоего пола в возрасте от 9 до 17 лет (и женщинам от 18 до 26 лет) для предотвращения заражения и развития болезней, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией 6, 11, 16 и 18 типов. Уже доказана эффективность вакцинации у женщин старшего возраста. Прививка показана также лицам, инфицированным ВПЧ одного, двух или трех генотипов, включенных в состав вакцины, с целью предотвращения инфицирования другими типами ВПЧ и развития болезней, связанных с ними. При этом обследование на наличие ВПЧ инфекции перед прививкой не требуется, так как вероятность инфицирования сразу всеми четырьмя типами ВПЧ (6, 11, 16, 18) очень мала.

Вакцина не предназначена для лечения папилломавирусной инфекции и связанных с ней заболеваний, хотя ее лечебный эффект уже исследуется.

Для достижения наибольшего эффекта полный курс вакцинации необходимо провести до первого сексуального контакта. В то же время эффективность вакцины зависит не столько от возраста, сколько от образа жизни. Поэтому в настоящее время считается, что вакцинироваться может человек обоего пола любого возраста.

Существует очень серьезное обоснование для вакцинирования мужчин против ВПЧ — у мужчин не только развиваются заболевания, связанные с ВПЧ, они также могут непреднамеренно передавать ВПЧ своим сексуальным партнерам. Более половины сексуально активных мужчин в США инфицированы ВПЧ в какой-либо период жизни.

Клинические исследования по оценке иммуногенности вакцины Гардасил у мужчин показали, что иммунный ответ у мальчиков 9–17 лет сопоставим с иммунным ответом у девушек этого возраста.

Заключение

Несмотря на отсутствие летальных случаев, аногенитальные кондиломы наносят существенный вред здоровью, снижают качество жизни пациентов, требуют длительного лечения и весьма часто рецидивируют независимо от типа лечения. В то же время рецидивирующий респираторный папилломатоз, который развивается вследствие заражения новорожденного при прохождении через родовые пути инфицированной матери, — весьма опасное для жизни и трудно поддающееся лечению заболевание. Трудности диагностики, отсутствие этиотропного лечения способствуют увеличению числа инфицированных лиц. Остановить этот процесс в настоящее время возможно лишь с помощью вакцинации. На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ — это единственная и уникальная возможность проводить первичную профилактику заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минкина Г.Н. Рак шейки матки и другие заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека, — можно ли их предотвратить? Тезисы докладов Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». — 2007. — С. 6.
2. John D. Shanley. Papillomavirus. — Emedicine, Aug 2007.
3. Кулаков В.И., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Заболевания шейки матки. — М., 1999. — С. 78.
4. Gross G., Jablonska S., Pfister H., Stegner H.E. Genital papillomavirus infections modern diagnosis and treatment. — Springer Verlag., 1990. — P. 449.
5. Васильев М.М., Богатырева И.И., Котова Л.К. Современные аспекты папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. — М., 1999. — С. 28.
6. Бахидзе Е.В., Косников А.Г. Патогенетическая неоднородность рака шейки матки // Вопрос. онколог. — 1996. — Т. 2, № 5. — С. 45–51.
7. Quereux C., Hourdequin P., Saniez D. Service de gynecologie-obstetrique // Contracép. Fertil. Sex. — 1994. — № 12. — P. 771–776.
8. Schachner L., Ling N.S., Press S. A statistical analysis of a pediatric dermatology clinic // Pediatr. Dermatol. — 1983. — № 1. — P. 157–164.
9. Watts D.H., Koutsky L.A., Holmes K.K. et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 178, № 2. — P. 365–373.
10. Kilkenny M., Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community // Australas. J. Dermatol. — 1996. — V. 37, № 2. — P. 80–86.
11. Нурмухаметова Е. Инфицирование папилломавирусами в перинатальном периоде // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 6. — С. 54.
12. Cason J., Kaye J.N. Perinatal infection and persistence of HPV 16 and 18 in infants // ЗППП. — 1996. — № 5. — С. 13.
13. Watts D.H., Koutsky L.A., Holmes K.K. et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 178, № 2. — P. 365–373.
14. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. — М. 1997. — P. 46–51.
15. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. — М.: Медицина, 1997. — С. 128–135.
16. Головина Л.И. Кольпоскопическая и цитологическая оценка плоских кондилом и их связи с интраэпителиальной неоплазией шейки матки: Автореф дис. ... канд. мед. наук. — С-Пб., 1994.
17. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия. Практическое руководство. — М. 1997. — С. 35.
18. Gross G.E., Barrasso R. Human Papilloma Virus Infection. A Clinical Atlas. — 1997. — P. 135.
19. Минкина Г.Н. Прививка от рака // Женское здоровье. — 2007. — № 4. — С. 8.

Официальное издание Союза педиатров России. Издаётся с 2002 г.

Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объём 152 стр. **Тираж 7 000 экземпляров**

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

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

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

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

Отдел рекламы: e-mail: rek@nczd.ru
rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43



Главный редактор журнала —

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

Вакцинация в современном мире

М.В. Федосеенко, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Вакцинация против пневмококковой инфекции в условиях подготовки к возможной пандемии гриппа

В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ЗНАЧИМАЯ РОЛЬ ОТВОДИТСЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ПОДГОТОВКИ К ВОЗМОЖНОЙ ПАНДЕМИИ ГРИППА. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИСОЕДИНЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНОЙ ПРИЧИНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВО ВРЕМЯ ПОВСЕМОСТНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ. ОСНОВНЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ, ВЫЗЫВАЮЩИМ ДО 50% ВТОРИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ ГРИППА, ПРИЗНАН ПНЕВМОКОКК. ИМЕННО МЕЖЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И ПЕРИОД ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПАНДЕМИИ — ЭТО ИДЕАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, Т.К. МАСШТАБНАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ РЕАЛЬНО НЕ ОСУЩЕСТВИМА ВО ВРЕМЯ НАЧАВШЕЙСЯ ПАНДЕМИИ ГРИППА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАНДЕМИЯ ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ.

18

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-20-92

Статья поступила 03.03.2008 г., принята к печати 14.08.2008 г.

В резолюции 56-й Всемирной ассамблеи по здравоохранению ВОЗ «Предупреждение и контроль гриппозных пандемий и ежегодных эпидемий» отмечена необходимость введения в действие национальных планов подготовки к гриппозным пандемиям (снабжение вакцинами, противовирусными препаратами и другими жизненно важными медикаментами). ВОЗ считает, что планирование и проведение подготовительных мероприятий должно начинаться заблаговременно, поскольку в условиях начавшейся пандемии будет трудно и даже невозможно осуществить все необходимые мероприятия [1]. При планировании мероприятий следует учитывать, что пандемии обычно протекают волнообразно и могут продолжаться до 1,5–2 лет. Основными инструментами предупреждения и борьбы с пандемией гриппа являются в первую очередь вакцинация, а также имеющиеся в достаточном количестве противовирусные препараты и антибиотики для лечения бактериальных осложнений.

Грипп — болезнь, известная с давнего времени. В 412 г. сходную с гриппозной вспышку заболевания описал Гиппократ, в XIV веке грипп получил название «инфлюэнца». В 1729 г. грипп был описан Жюсье (Jussieu). Известны эпидемия 1889 г. и пандемия 1918–1920 гг. («испанка»), унесшая жизни более 40 млн человек [2–4]. В сравнительно недавнее время пандемии гриппа были зарегистрированы в 1957–1958 гг. («азиатский грипп»), 1969–1970 гг.; в эпидемический сезон 1991/1992 гг. во Франции болело 2,5 млн человек [5].

В течение весьма длительного времени грипп остается серьезной проблемой для здоровья людей, вызывая ежегодные эпидемии, во время которых заболевает до 10% населения земного шара, а во время возникающих время от времени пандемий гриппа это число возрастает в 4–6 раз [6]. Гриппозная инфекция распространена повсеместно, вирус постоянно циркулирует среди населения. Борьба с гриппом затрудняется тем, что вирус гриппа обладает способностью видоизменяться. Замена одного из участков вирусного генома приводит к образованию новых подтипов вируса, что особенно характерно для вируса гриппа ти-

M.V. Fedoseyenko, M.G. Galitskaya, L.S. Namazova

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

Vaccination against pneumococcal infection during the preparation for a probable flu pandemic

THE VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION DURING THE PREPARATION FOR A PROBABLE FLU PANDEMIC HAS RECENTLY BEEN GIVEN A SIGNIFICANT ROLE. THE AUTHORS FOUND OUT THAT THE ATTACHMENT OF THE SECONDARY BACTERIAL INFECTION IS AN IMPORTANT CAUSE FOR THE MORBIDITY AND MORTALITY DURING THE FLU PANDEMIC. THE PNEUMOCOCCUS HAS BEEN ACKNOWLEDGED TO BE THE MAIN CAUSATIVE AGENT, CAUSING UP TO 50% OF THE SECONDARY BACTERIAL PNEUMONIAS DURING THE FLU PANDEMIC. THE INTEREPIDEMIC PERIOD AND PANDEMIC PREVENTION PERIOD ARE THE IDEAL TIME TO CARRY OUT PREVENTIVE ACTIONS, AS THE FULL SCALE PNEUMOCOCCAL VACCINATION IS NOT FEASIBLE WHEN THE FLU PANDEMIC BREAKS OUT.

KEY WORDS: FLU PANDEMIC, PNEUMOCOCCAL INFECTION, VACCINATION, CHILDREN.

па А. Антигенная изменчивость может проявляться в виде антигенного дрейфа, для которого характерны небольшие изменения антигенных свойств. Это происходит ежегодно или раз в несколько лет в результате мутаций в естественных условиях циркуляции вируса. Мутации возможны при сочетанной инфекции вирусами гриппа различного происхождения (например, вируса гриппа птиц и вируса гриппа человека) в организме животного (к примеру, свиньи); при этом рекомбинантный вариант вируса может обладать патогенностью для человека. Изменчивость вируса может привести к тому, что иммунитет окажется недостаточным для эффективной борьбы организма с обновленным вирусом, характер заболевания примет пандемический характер, а соответственно вырастет и смертность (рис. 1) [7, 8].

В настоящее время ВОЗ определяет угрозу птичьего гриппа в фазе III (табл. 1) [9]. Именно поэтому сейчас идет подготовка к «встрече» вируса птичьего гриппа H5N1, способного вызывать очень тяжелые болезни у людей, но, к счастью, пока не «научившегося» передаваться от человека к человеку.

Грипп является одним из самых опасных инфекционных заболеваний по тяжести течения и последствий перенесенного заболевания [10, 11]. По своей социальной значимости грипп стоит на первом месте среди всех болезней человека [6]. Наиболее восприимчивы к гриппу дети раннего возраста, начиная со второго полугодия жизни (защита материнскими антителами в первое полугодие) [7, 13]. Восприимчивость к инфекции повышается после 65 лет: с возрастом утрачиваются накопленные в течение жизни антитела к вирусам гриппа разной антигенной структуры [7]. Во время эпидемий гриппа соответственно растет показатель смертности населения, особенно среди лиц старше 65 лет, детей раннего возраста, больных хроническими заболеваниями (рис. 2). **Усредненный показатель смертности от гриппа и ОРИ у детей младшего возраста (0–2 года) в 14–69 раз выше, чем в остальных возрастных группах [14].**

Грипп относится к числу болезней, характеризующихся большой частотой и разнообразием осложнений (рис. 3). В развитых странах ежегодно от гриппа и его осложнений погибает 30–40 тыс. человек, во время пандемий в 1918, 1957 и 1968 гг. смертность возрастала многократно. Наиболее важными осложнениями гриппа являются поражения органов дыхания, особенно пневмония [16, 17]. Бактерии (пневмококки, стрептококки, стафилококки и пр.) хорошо размножаются на поврежденной вирусом слизистой оболочке и становятся причиной воспалительного процесса в дыхательных путях. В результате возникают фронтиты, синуситы, трахеобронхиты, бронхолиты, а в тяжелых случаях — вторичные пневмонии. Особенно часто поражение легких развивается у стариков и у лиц, страдающих другими хроническими болезнями [18]. Присоединение бактериальной пневмонии во время гриппа увеличивает риск смерти [19]. Превалирующее число пневмоний во время эпидемий гриппа вызывается бактериальной флорой, при этом роль вируса гриппа расценивается как провоцирующая. Резкое нарушение не только функции цилиарного аппарата, но и целостнос-

Рис. 1. Вероятность возникновения и смертность от различных катастроф

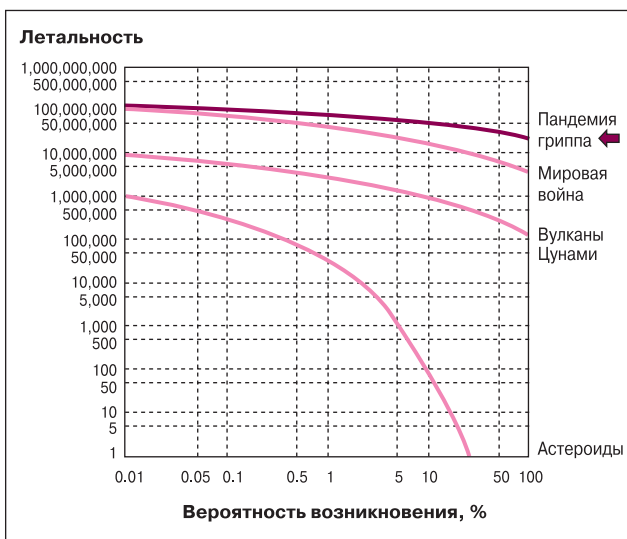


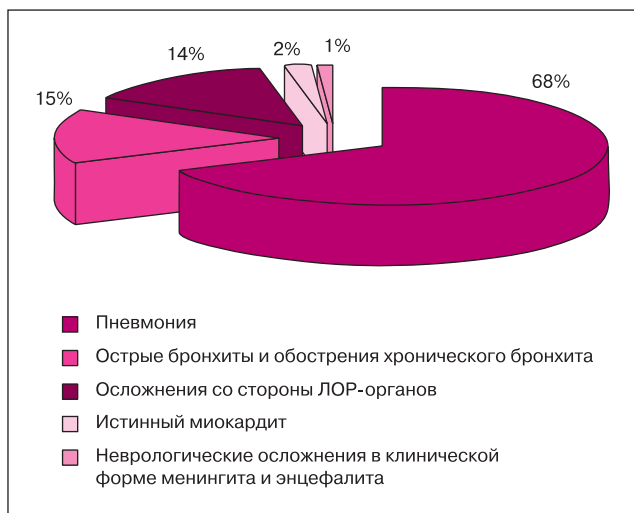
Рис. 2. Смертность в зависимости от возраста в годы эпидемий (США) [15]



ти альвеолярного барьера, подавление иммунных реакций, развивающихся в организме при гриппе и других респираторно-вирусных инфекциях, способствуют распространению колонизации условно-патогенной флорой зоны верхних дыхательных путей [20]. Среди пневмоний у детей первых пяти лет жизни более 80% вызывается именно пневмококками [20]. Установлено, что пневмококк лучше других бактериальных патогенов прикрепляется к инфицированным вирусом гриппа клеткам, что обусловлено многочисленными факторами их взаимодействия.

Таблица 1. Фазы угрозы пандемии гриппа (по данным ВОЗ, 2007)

Фаза	Характеристика	Возможность передачи вируса
I	Межпандемическая	Низкий риск заболеваний у человека
II	Новые вирусы у животных, нет заболеваний у человека	Выше риск заболеваний у человека
III	Угроза пандемии	Нет или очень мала вероятность передачи от человека человеку
IV	Новые вирусы вызывают заболевания у человека	Появление случаев передачи от человека человеку
V		Значительный рост числа случаев передачи от человека человеку
VI	Пандемия	Эффективная и устойчивая передача от человека человеку

Рис. 3. Возможные осложнения после гриппа [16]

Механизмы синергического эффекта вирусов гриппа и *S. pneumoniae* многообразны.

1. Вирусная инфекция разрушает респираторный эпителий, воздействуя на базальную мембрану, и усиливает адгезию бактерий. Адгезия пневмококка при слушивании цилиндрического эпителия трахеи под влиянием нейраминидазы вируса гриппа осуществляется как к рецепторам базального слоя клеток, так и к самой базальной мембране [21, 22].

2. Вирусиндуцированное повреждение иммунных клеток приводит к лейкопении. *S. pneumoniae* совместно с вирусом гриппа вызывают более выраженный апоптоз нейтрофилов, чем любой из этих возбудителей в одиночку [23].
3. Воспалительный ответ на вирусную инфекцию увеличивает количество молекул, которые используются бактериями в качестве рецепторов — тромбоцитарноактивирующий фактор [22].
4. Грипп приводит к повышению производства γ -интерферона, который препятствует уничтожению пневмококков макрофагами [24].

Синергические взаимодействия гриппа и *S. pneumoniae* были продемонстрированы в опытах на мышах [22]. В эксперименте все мыши инфицировались интраназально. Первая группа животных получала вирус гриппа с последующим (через 7 дней) введением солевого раствора; вторая группа получала солевой раствор, через 7 дней была заражена пневмококком, третья группа мышей была заражена вирусом гриппа и через 7 дней вводилась доза *S. pneumoniae*. По результатам эксперимента все животные, зараженные вирусом гриппа с последующим присоединением пневмококковой инфекции, погибли.

Анализируя данные заболеваемости среди солдат в воинских частях США во время пандемии гриппа 1918 г., было установлено, что в большинстве случаев присоединение вторичной пневмонии наступало на 7-й день, а среднее время подъема уровня смертности от начала болезни составило 8,5 дня (рис. 4, 5).

Результаты посева гемокультуры солдат с гриппассоциированной пневмонией из воинской части Beauregard, LA в

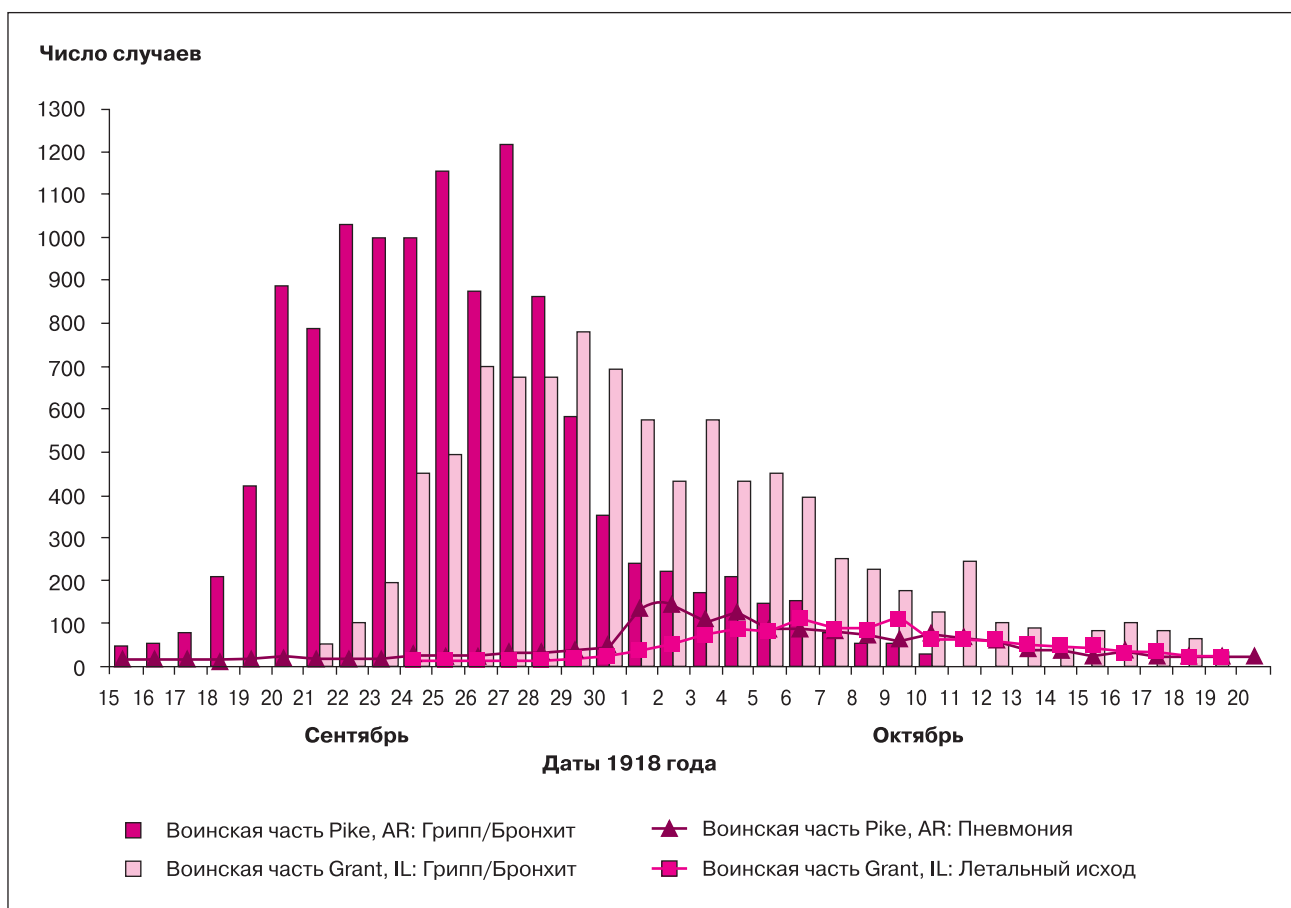
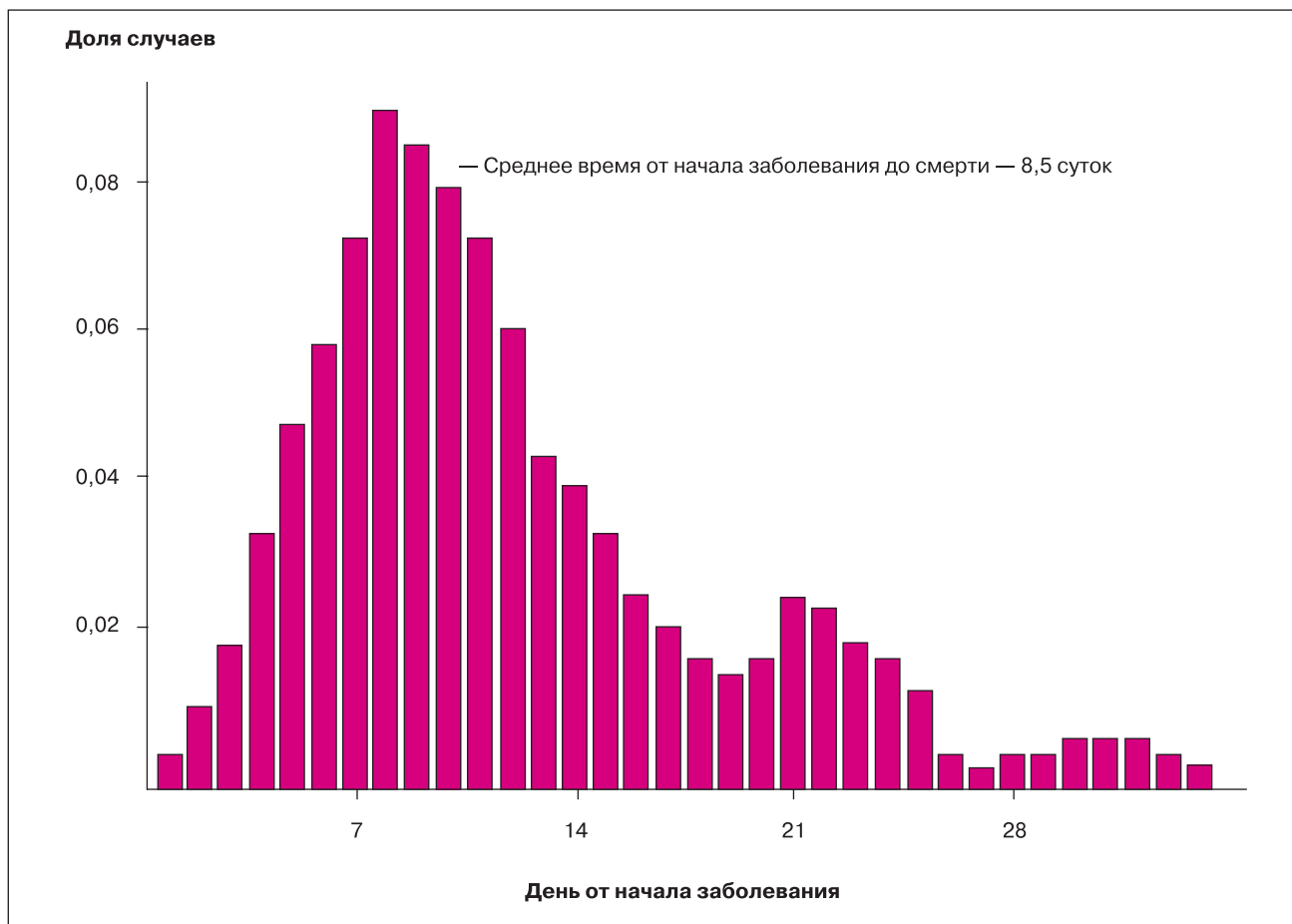
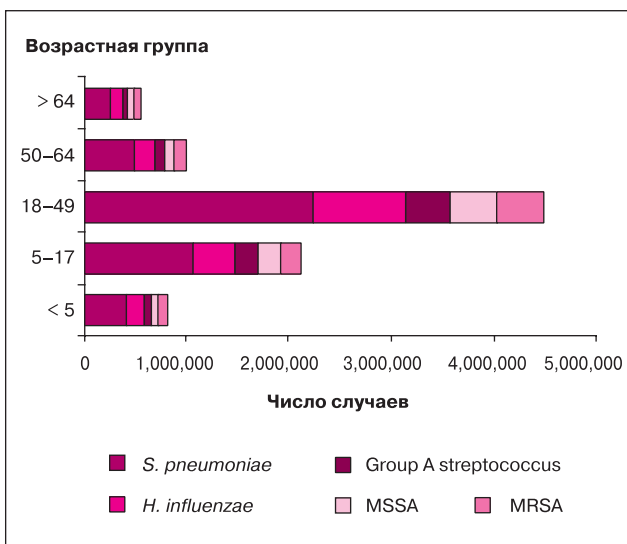
Рис. 4. Эпидемические кривые «грипп/бронхит» и «пневмония» в двух воинских частях США в 1918 г. [25]

Рис. 5. Доля всех смертей, случившихся в течение 5 недель наблюдения пандемии гриппа 1918 г. [26]

45% случаев свидетельствовали о пневмококковой этиологии болезни, причем 88% этих пациентов в дальнейшем скончались [27]. В воинской части Logan, Texas при проведении посмертного культивирования различных сред чаще всего высевался *S. pneumoniae*: в легком — в 44% случаев, в пунктате из плевральной полости — в 67% [28]. Пневмококк также был выделен в гемокультуре 65% солдат из воинской части Devens, MA [29].

Обзор опубликованных данных о недавних пандемиях гриппа и других исследованиях по вторичным бактериальным пневмониям позволил спрогнозировать бремя пневмонии, осложняющей течение гриппа, во время следующих его пандемий. Ожидается около 9 млн случаев вторичной бактериальной пневмонии, из них в среднем 50% будут вызваны пневмококком, 20% — *Hib*-инфекцией и по 10% — *S. pyogenes*, метициллинчувствительным *S. aureus* (MSSA) и метициллинуустойчивым *S. aureus* (MRSA). Наибольшее количество случаев присоединения бактериальной пневмонии должно наблюдаться среди людей 18–49 лет (рис. 6). Этот расчет служит стартовой точкой для планирования вакцинации и стратегии лечения [30]. Учитывая вышесказанное, становится актуальной проблема предупреждения пневмококковой инфекции как одной из важных причин заболеваемости и смертности во время пандемии гриппа. В настоящее время Министерство здравоохранения и социальных служб США рекомендует использовать иммунизацию против пневмококковой инфекции (конъюгированная вакцина применяется у младенцев и полисахаридная — среди детей старше 2-х лет и взрослых) как часть плана подготовки к пандемии гриппа [31]. При этом учитывается как прямое воздействие прививочной кампании на вакцинированных младенцев (профилактика пнев-

Рис. 6. Прогнозируемое количество вторичных бактериальных пневмоний

мококковых пневмоний, инвазивных пневмококковых болезней), а также опосредованные эффекты у непривитого населения (формирование «коллективного» иммунитета) и предупреждение дальнейшего роста антибиотикорезистентных штаммов пневмококков.

Согласно данным зарубежных исследований, отмечается высокая эффективность пневмококковой конъюгированной

Таблица 2. Эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины у детей первых лет жизни с полным курсом вакцинации (%)

Клинический диагноз	Вакцинированные	Плацебо	Эффективность	p
Вирусассоциированная пневмония	160	231	31 (15,43)	0,0004
Грипп А	31	56	45 (14,64)	0,01
РС-вирус	90	115	22 (-3,41)	0,08
Вирус парагриппа тип 1–3	24	43	44 (8,66)	0,02
Аденовирус	14	15	7 (-94,55)	0,9

Примечание:

в группу включены дети, не инфицированные ВИЧ, инфицированные ВИЧ, а также с неустановленным статусом по ВИЧ-инфекции; РС-вирус — респираторно-синцитиальный вирус.

вакцины среди младенцев в отношении гриппа А и вирусассоциированных пневмоний (табл. 2) [32].

Результаты исследований по вторичной бактериальной пневмонии, осложняющей течение гриппа, а также проведенный анализ данных по смертности от предшествующих пандемий гриппа заставляют представить серьезную роль пневмококка в развитии болезней, ассоциированных с гриппом, и смертности от них. Поэтому профилактика и лечение пневмококковой инфекции должны быть существенной частью борьбы с пандемией гриппа. Следует признать, что эффект от вакцина-

ции против гриппа во время эпидемии, а тем более пандемии, лимитирован временем, запасом вакцины и ограниченной иммуногенностью вакцины против «мутированного» вируса гриппа. Иммунизация против пневмококковой инфекции предлагает потенциальную выгоду при планировании пандемии гриппа и развития возможных серьезных осложнений, защищая детей первых лет жизни как одну из восприимчивых групп населения, а также способствуя снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией во всех возрастных группах (создание «коллективного» иммунитета).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collegiate A.E. First European Influenza conference. — St. Julians, Malta, 20–23 October, 2002. — P. 60.
- Малеев В.В., Соминина А.А., Цыбалова Л.М. и др. Птичий грипп: эпидемиология, клиника и лечение. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. В кн: Справочник лекарственных средств Фармюлтарного комитета, 3-е издание. — СПб., 2005. — С. 103–122.
- Покровский В.И., Киселев О.И. Грипп птиц: основы патогенности и вклад в эволюцию пандемических вирусов. В кн: Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. — СПб., 2005. — С. 15–59.
- WER. Avian influenza — current evaluation if risks to human from H5N1 following recent reports // WER. — 2004. — № 79. — P. 245–269.
- Алексина С., Дорохова Н., Извольская З. и др. Опыт применения вакцины «Ваксигрип» у детского и взрослого населения г. Москвы // Вакцинация. — 1999. — № 5. — С. 10.
- Potter C. Chronicle of influenza pandemics. Textbook of Influenza. — Eds. Nicholson K., Webster R., Hay H. Blackwell Sci., 1998. — P. 3–18.
- Таточенко В.К. Профилактика вирусных инфекций // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 62–68.
- Smil V. The next 50 years: Fatal discontinuities // Pop. Dev. Rev. — 2005. — № 31. — P. 201–236.
- World Health Organization. http://www.who.int/lifease/avian_influenza/phase/en/index.html Accessed November 28, 2007.
- Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. — М., 2002. — С. 9–20, 26–27, 38–44.
- Осидак Л.В. Коронавирусная инфекция у детей с острым поражением респираторного тракта. — Pulmonology Congress. 1997.
- Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития. — Российские медицинские вести МЗ РФ, 1998. — С. 4.
- Glezen W.P. Emerging Infections: Pandemic Influenza // Epidemiol. Rev. — 1996. — № 18. — P. 64–76.
- Об усилении мероприятий по профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Приказ МЗ РФ №25 от 27.01.1998.
- Dauer C.C. et al. Mortality from influenza // Am. Rev. Respir. Dis. — 1961. — № 83. — P. 15–28.
- Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. Киселева О.И., Маринича И.Г., Соминной А.А. — СПб., 2003. — С. 201.
- Wiselka M. Understanding healthcare worker uptake of influenza vaccination: a survey // British Medical Journal. — 1994. — 308.1341.5.
- F. Raffi. — Immunologie Medicale. — 7, 1, 8-1E. — Paris. — 1990.
- Билибин А.Ф. Учебник инфекционных болезней. — Медгиз, 1962. — С. 242–243.
- Nicholson K.G. et al. Textbook of Influenza. — Wiley-Blackwell, 1998. — P. 592.
- Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. — Чебоксары, 1994. — С. 324.
- Plotkowski M.C., Puchelle E., Beck G. et al. Adherence of type I Streptococcus pneumoniae to tracheal epithelium of mice infected with A/PR8 virus // Amer. Rev. Resp. Dis. — 1986. — V. 134, № 5. — P. 1040–1044.
- Peltova V.T. et al. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — № 23. — S87–97.
- Engelich et al. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and Streptococcus pneumoniae: role of respiratory burst // J. Leukoc. Biol. — 2001. — № 69. — P. 50–56.
- Sun K., Metzger D.W. Inhibition of pulmonary anti-bacterial defense by IFN-gamma produced during recovery from influenza virus infection // Nature Med. — 2008. — № 14. — P. 558–564.
- Brundage J.F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness // Lancet Infect. Dis. — 2006. — V. 6, № 5. — P. 303–312.
- Mills C.E. et al. Transmissibility of 1918 pandemic influenza // Nature. — 2004. — V. 432 (7019). — P. 904–906 (supplemental online information).
- McClelland J.E. et al. Bacteriological observations on the epidemic of influenza at Camp Beauregard, La // Am. J. Clin. Sci. — 1919. — № 158. — P. 80–87.
- Hall J.N., Stone M.C., Simpson J.C. The epidemic of pneumonia following influenza at Camp Logan, Texas // JAMA. — 1918. — № 71. — P. 1986–1987.
- Spooner L.H., Scott L.H., Heath E.H. A bacteriologic study of the influenza epidemic at Camp Devens, Mass // JAMA. — 1919. — № 72. — P. 155–159.
- Moore M.R. et al. Bacterial Pneumonia associated with Pandemic Influenza. — Abstract 784. Poster presented at: 45th Annual Meeting of IDSA; October 4–7, 2007; San Diego, CA.
- US Department of Health and Human Services. HHS Pandemic Influenza Plan. <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/>. Accessed November 28, 2007.
- Madhi S.A. et al. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia // Nat. Med. — 2004. — № 10. — P. 811–813.

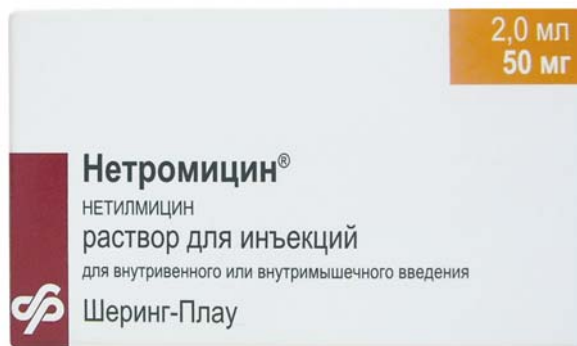
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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 нейротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора 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 ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

Литература:
1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. 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

А.В. Караулов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье А.В. Караулова, Д.В. Кокушкова «Пидотимод: механизм действия и эффективность при респираторных инфекциях»

24

**Ведущий рубрики:**

Караулов Александр Викторович, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования (врачей) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. (495) 395-64-97

зованы основные клинические исследования пидотимода, которые были проведены в ряде стран и убедительно показали эффективность и безопасность данного препарата у детей, начиная с 3 лет.

Прошло несколько месяцев, мы начали наблюдения, у нас появился собственный клинический опыт применения препарата, появились и новые вопросы по особенностям его действия на систему иммунитета, что заставило нас приступить к собственным исследованиям. Очевидно, что успех иммунотерапии пидотимодом основан на его физиологическом действии в отношении ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета, что позволяет использовать его как для профилактики, так и для терапии респираторных инфекций. К сожалению, многие врачи не совсем ясно представляют возможности современной иммунодиагностики и иммунотерапии, ориентированы на традиционные представления о недостаточной эффективности иммунотерапии и значительной опасности, которая возникает при использовании иммуностимуляторов.

2008 год ознаменовался появлением в России нового иммуномодулятора, применяемого преимущественно для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. В рамках XII Конгресса педиатров России состоялся симпозиум «Иммунитет и рецидивирующие респираторные инфекции у детей», на котором впервые были представлены данные по новому иммуномодулятору — пидотимоду (Имунорикс). Профессор Л.С. Намазова представила основные принципы и методы доказательной медицины в педиатрии и отметила, что лишь для немногих иммуномодуляторов доказана эффективность их применения при респираторных инфекциях у детей. В последующих докладах были охарактери-

во многом это объясняется традиционными представлениями о том, что большинство изменений в иммунном статусе ребенка отражают лишь этапы становления иммунной системы, а частые респираторные инфекции неизбежны и их можно предотвратить закаливанием, улучшением экологии и другими методами диспозиционной профилактики. Между тем высокую частоту респираторных болезней нельзя рассматривать как онтогенетическую целесообразность, тем более что достаточно четко установлено — часто болеющие дети отличаются от здоровых по ключевым параметрам врожденного и адаптивного иммунитета.

Вызывает тревогу другая проблема — проблема выбора иммуномодулятора. В России уже зарегистрировано 468 препаратов из 26 стран, из которых около 100 иммуномодуляторов достаточно активно применяются у детей и взрослых. Многие из этих препаратов назначаются с целью «коррекции иммунного статуса». **К сожалению, такой односторонний подход активно представлен не только в публикациях, но и в некоторых книгах, изданных в этом году. Это неминуемо приводит к дискредитации идеи иммунотерапии, когда препараты с недоказанной эффективностью используются необоснованно, а применение иммуномодуляторов с доказанной эффективностью сужается рамками коррекции отдельных иммунологических показателей.**

Сохраняется другая тенденция упрощения иммунотерапии, когда малоизученные препараты начинают бесконтрольно применяться с целью коррекции неких мифических транзиторных изменений иммунитета, которые могут возвращаться к норме при последующих исследованиях без применения каких-либо препаратов. В то время как лишь несколько иммуномодуляторов обладают доказанной эффективностью и могут применяться у детей при респираторных инфекциях. В связи с этим можно поддержать тех врачей, которые считают иммуномодуляторы препаратами второй линии в плане лечения респираторных инфекций, успех применения которых в комплексном лечении данной группы болезней обусловлен восстановлением ключевых механизмов иммунного ответа, определяющих выздоровление ребенка. Безусловно, профилактическая направленность действия иммуномодуляторов достаточно шире, но и данный вид профилактики должен основываться на клинических данных. Поэтому наша статья наряду с анализом лучших работ по клиническим испытаниям пидотимода представляет результаты фундаментальных исследований механизмов действия препарата и его место среди других эффективных препаратов в профилактике и терапии респираторных инфекций.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии

А.В. Караулов, Д.В. Кокушков

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Пидотимод: механизм действия и эффективность при респираторных инфекциях

ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА — ПИДОТИМОДА (ИММУНОРИКСА). ПОКАЗАНО РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА В ОТНОШЕНИИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА. НА ОСНОВЕ РАННЕЕ ПРОВЕДЕННЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕДЛОЖЕНА НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПИДОТИМОДА. ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИДОТИМОДА У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ПИДОТИМОД, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ.

25

Контактная информация:

Караулов Александр Викторович,
чл.-корр. РАМН,
заведующий кафедрой клинической
иммунологии и аллергологии
факультета послевузовского
профессионального образования
(врачей) Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова,
заведующий отделом физиологии
и патологии иммунной системы
Международного университета «Дубна»
Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
тел. (495) 395-64-97
Статья поступила 05.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Иммуномодуляторы широко применяют при респираторных инфекциях в ряде стран, в том числе и в России. Многие исследователи рассматривают использование препаратов этой группы как один из самых перспективных способов предотвращения респираторных инфекций, снижения тяжести их течения и профилактики возможных осложнений [1–3]. Основные принципы иммунотерапии, возможности ее сочетания с антибактериальной и противовоспалительной терапией были сформулированы еще в начале 1980-х гг., однако их практическая реализация была затруднительной вследствие отсутствия безопасных и эффективных иммуномодуляторов [4]. В последующие годы были разработаны многие новые иммуностроительные средства с различными химическим строением и механизмом действия; в ряде рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований были установлены клиническая эффективность и малая частота побочных эффектов некоторых из этих препаратов, что послужило основанием для их широкого внедрения в педиатрическую практику [5–7]. В то же время анализ международных клинических исследований, посвященных использованию иммуномодуляторов у детей, с позиций доказательной медицины убедительно демонстрирует, что только небольшая часть этих препаратов может быть отнесена к средствам выбора для иммунопрофилактики острых респираторных инфекций. В частности, к таким препаратам следует отнести топические бактериальные лизаты [8]. Клиническая эффективность препаратов этой группы обусловлена их влиянием на ключевые показатели местного иммунитета [9].

Применение других иммуномодуляторов при респираторных инфекциях у детей требует тщательного обоснования, которое должно основываться как на

A.V. Karaulov, D.V. Kokushkov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Pidotimod: action mechanism and efficiency in the event of respiratory infections

THE AUTHORS HAVE ANALYZED THE STUDIES OF THE MECHANISM OF ACTION OF A NEW IMMUNOMODULATOR — PIDOTIMOD. THEY ALSO SHOWED THE DIFFERENTLY DIRECTED ACTIONS OF THE IMMUNOMODULATOR ON THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY. BASED ON THE PREVIOUS FUNDAMENTAL STUDIES, RESEARCHERS PROPOSED A NEW CONCEPT OF MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF ACTION OF PIDOTIMOD. THEY PRESENTED THE RESULTS OF THE INTERNATIONAL STUDIES OF THE PIDOTIMOD PREVENTIVE AND THERAPEUTIC EFFICIENCY IN THE CHILDREN WITH THE RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS.

KEY WORDS: IMMUNOMODULATOR, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, CHILDREN.

анализе механизмов их действия, так и на доказательствах их эффективности и безопасности. Следует внимательно изучить международный опыт, рекомендации экспертов ВОЗ и с осторожностью применять у детей цитокины, индукторы интерферонов и некоторые другие группы иммуномодулирующих препаратов [10]. Для профилактики и лечения респираторных инфекций в современной классификации ВОЗ указан лишь один препарат — пидотимод, анализ механизмов действия которого наряду с обзором ряда международных клинических исследований представлен в настоящей статье [11].

СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПИДОТИМОДА

Пидотимод (Имунорикс) — синтетический пептидный иммуномодулятор. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном использовании: пик его концентрации в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема, биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы. Период полураспада — 4 ч, с мочой выводится 95% вещества. Кумуляция или самоиндукции для препарата не характерны. Данные экспериментальных исследований подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода, то есть влияние только на нарушенные функции иммунной системы. Пидотимод существенно повышает активность фагоцитов, в том числе макрофагов и нейтрофилов, а также естественных киллеров (NK клеток), которые обеспечивают противовирусный и противоопухолевый иммунитет [12–15].

Протективный эффект препарата проявляется уже на 5-е сутки после начала введения, причем выраженность защитного действия против бактериальных инфекций сопоставима или превышает таковую у многих других иммуномодулирующих средств; также следует отметить наличие у препарата синергизма с антибиотиками из группы β -лактамов [16, 17].

In vivo пидотимод оказывает более сложное действие на иммунную систему. Любой специфический иммунный ответ индуцируют антигенпрезентирующие клетки, в первую очередь макрофаги, причем выделяемые ими цитокины оказывают влияние на многие клетки. Следовательно, повышение пидотимодом функциональной активности макрофагов на уровне целостного организма приводит к усилению как клеточного, так и гуморального иммунитета: нормализуются содержание В и Т лимфоцитов, их ответ на митогены, реакция гиперчувствительности замедленного типа и др. [18].

В экспериментах на крысах разного возраста установлено, что пидотимод восстанавливал активность Т лимфоцитов и продукцию интерлейкина 2 (ИЛ 2) только у старых животных, не изменяя нормальные параметры иммунитета, то есть проявлял истинный иммуномодулирующий эффект [19]. Кроме того, препарат усиливает образование важнейшего противовирусного цитокина — γ -интерферона.

Пидотимод *in vitro* уменьшает экспрессию CD 30 [20]. Фенотип CD 30 напрямую связан с Th2-клетками, активность которых повышена у больных атопической бронхиальной астмой, следовательно, препарат способен изменять дифференцировку Th1-/Th2-клеток в сторону первых [3]. Указанное предположение подтверждает и тот факт, что препарат увеличивает продукцию γ -интерферона и снижает образование ИЛ 4.

Молекулярный механизм действия пидотимода пока изучен недостаточно, тем не менее некоторые сведения уже получены. На экспериментальной модели установлено, что физиологический процесс старения сопровождается снижением экспрессии генов ряда цитокинов (ИЛ 2 и др.).

Существуют данные, что эти процессы имеют место при старении и у человека. Пидотимод усиливал экспрессию генов ИЛ 2 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) в клетках селезенки старых крыс во время экспериментального токсического шока [19]. Это протективное усиление экспрессии может быть связано как с модификацией скорости транскрипции гена, так и с посттранскрипционной стабилизацией уровня матричной РНК. Также наблюдали нормализующее действие пидотимода на уровень матричной РНК ФНО α у старых животных вне зависимости от инфицирования, что также подтверждает протективный эффект препарата. В другом исследовании изучены эффекты препарата *in vitro* на функциональную активность эффекторов противоопухолевого иммунитета [21]. Препарат стимулировал пролиферативную активность Т клеток в ответ на митогены. Усиление пролиферативного ответа можно объяснить презентацией дипептида пидотимода вместе с антигенами главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующими клетками, что стимулирует ответ Т клеток на поликлональные антигены. Данный эффект отсутствует при высоких концентрациях препарата в отличие от усиления экспрессии ИЛ 2, которое наблюдали при всех тестируемых дозах препарата. Важно отметить, что изученные параметры не достигают нормальных значений вследствие наличия дефектов на уровне передачи сигналов, отмеченных в Т клетках онкологических больных [22]. Наконец, при исследовании иммуномодулирующей активности пидотимода было показано, что пидотимод предотвращает апоптоз тимоцитов, вызываемый биологическими и химическими агентами [15].

Таким образом, проведенные исследования позволяют отнести пидотимод к иммуномодуляторам, реализующим свои эффекты на разных этапах иммунного ответа, что обосновывает его применение как в острой фазе болезни, так и для профилактики частых респираторных инфекций.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В последние два десятилетия проведено более полусотни контролируемых клинических исследований, посвященных оценке эффективности пидотимода, причем во многих из них одновременно изучали влияние препарата на многие показатели иммунной системы. Эффективность препарата в педиатрии исследована более чем у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями.

В одном из первых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований оценена эффективность и переносимость препарата у больных с частыми фаринготонзиллярными инфекциями [23]. В исследовании участвовали 416 детей 3–14 лет (55% мальчиков, 45% девочек). Доза пидотимода составляла 400 мг в сут перорально, длительность курса — 2 мес. После окончания приема препарата или плацебо пациентов наблюдали еще в течение 3 мес для оценки эффективности терапии (частота и продолжительность рецидивов инфекций). Установлено, что пидотимод значительно снижал количество рецидивов инфекции как во время лечения (186 случаев vs. 278 в группе плацебо, $p < 0,01$), так и в период наблюдения (129 vs. 276, $p < 0,01$) (рис. 1). Также отмечено значительное сокращение количества дней с лихорадкой (рис. 2). Переносимость препарата была хорошей, побочные эффекты были незначительными и быстро проходили. Кроме того, установлено, что иммунотерапия пидотимодом уменьшала финансовые затраты семьи на лечение эпизодов острых респираторных инфекций.

Рис. 1. Общее количество случаев болезни в течение периода лечения и периода наблюдения

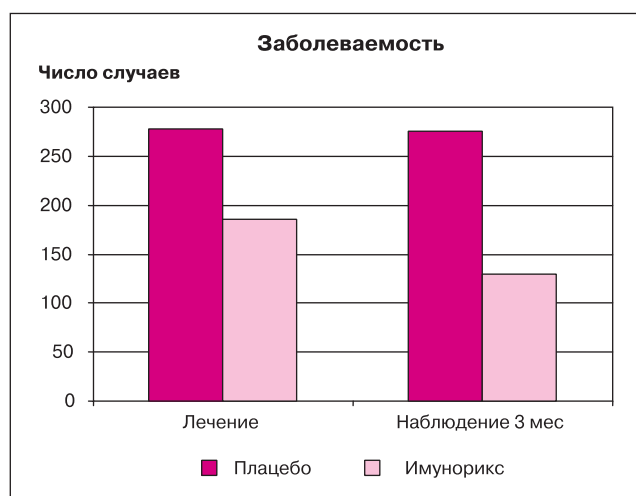
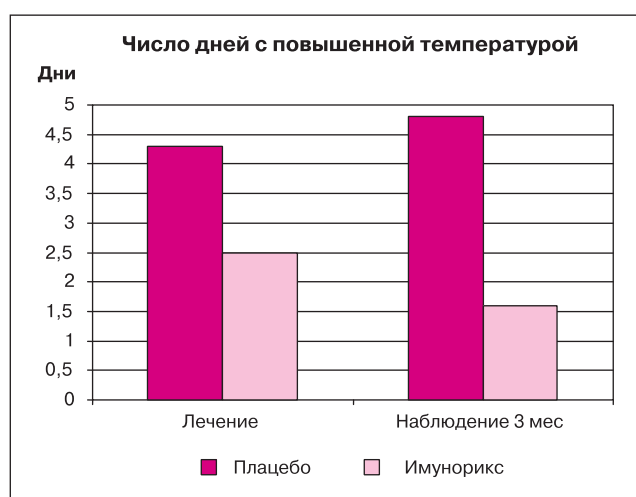


Рис. 2. Количество дней с повышенной температурой тела во время периодов лечения и последующего наблюдения



В других исследованиях изучены такие практически важные показатели, как длительность эпизодов заболевания в целом и лихорадочного периода в частности, потребность в назначении антибиотиков и/или антипиретиков. На фоне приема пидотимода отмечено снижение на 20% частоты рецидивов по сравнению с группой плацебо. Была обнаружена значительная разница между группами по длительности лихорадочного состояния (1,8–2,8 дня на фоне приема пидотимода и 2,8–3,2 дня при приеме плацебо; $p < 0,01$) [24]. Активация защитных реакций организма под воздействием пидотимода позволила значительно уменьшить время пропусков занятий в школе, а также время, проведенное в медицинских учреждениях. Доказана высокая безопасность препарата: контроль за параметрами биохимического анализа крови не выявил значительных изменений. Безопасность препарата оценена «хорошей» либо «отличной» у 94,3% детей [24]. Профилактический эффект пидотимода сохранялся и после окончания лечения (рис. 3). В процессе наблюдения никаких признаков инфекции не было отмечено у 71% детей из основной группы и только у 41% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,01$). Время от окончания лечения до первого эпизода респираторной инфекции составило

ВАРИАНТОВ МНОГО ...



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

ИМУНОРИКС



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>

«Произведено компанией Полихим С.А., Люксембург.
Эксклюзивные права на маркетинг и распространение в странах СНГ
принадлежат компании Солвей Фарма.»

65 дней в основной группе и 19 дней в группе плацебо ($p < 0,01$) (рис. 4). Наконец, применение пидотимода позволило существенно уменьшить частоту назначения антибиотиков и/или антипиретиков при лечении острых респираторных инфекций, возникших во время периодов лечения и наблюдения (рис. 5) [25].

Весьма значимым с клинической точки зрения представляется сравнительный анализ эффективности пидотимода и лиофилизата из 8 бактерий, проведенный в ходе открытого контролируемого исследования у 40 пациентов (взрослых и детей) с повторными (5 раз в год и чаще) эпизодами фарингита и/или тонзиллита, сопровождавшимися высокой лихорадкой [26]. Пидотимод назначали в дозе 800 (взрослым) или 400 мг в сут (детям) в течение 60 дней; капсулированный лиофилизат 8 бактерий — по 1 капсуле в день (7 мг взрослым или 3,5 мг детям) в течение 10 дней в месяц на протяжении 3 мес. Контрольные осмотры проводили в первый день исследования и через 3 мес. Для оценки иммунологических характеристик применяли тест Multitest-IMC, предназначенный для выявления недостаточности Т клеточного звена иммунитета. Тест предусматривал подкожное введение 7 антигенов с последующим определением количества и диаметра подкожных уплотнений через 48 ч (реакция положительна при наличии уплотнения диаметром 2 мм и более; сумма диаметров всех положительных ответов отражает степень выраженности иммунитета; также вычисляют соотношение между суммой диаметров и количеством положительных ответов). В исследовании оценивали относительное изменение параметров Мультитеста по сравнению с начальными значениями в обеих группах. В группе пидотимода выявлена значительная динамика иммунных реакций, чего не наблюдали в группе, принимавшей капсулированный лизат бактерий. У пациентов, получавших пидотимод, количество и интенсивность положительных ответов увеличилось на 137 и 155% соответственно, а в группе сравнения — только на 14 и 28% (рис. 6). Обнаружены и существенные клинические различия: у 65% пациентов, принимавших пидотимод, не зарегистрировано ни одного случая рецидива инфекции в течение 3 мес наблюдения, а в группе, получавшей капсулированный лиофилизат бактерий, указанный показатель составил только 25% ($p = 0,026$) (рис. 7). Таким образом, выявлена корреляция между активностью иммунной системы и частыми респираторными инфекциями: лучшему иммунному ответу в Мультитесте соответствовало наиболее благоприятное течение заболевания.

Последующие исследования, проведенные в различных странах, подтвердили высокую эффективность пидотимода [27, 28].

Недавнее исследование, проведенное у детей 2–16 лет с аллергическими болезнями (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма), подтвердило значительное снижение частоты и продолжительности респираторных инфекций у данного контингента пациентов. После курса лечения средняя частота инфекций (за 6 мес наблюдения) снизилась с 5,7 до 4,04 ($p < 0,005$), а средняя продолжительность эпизода инфекции — с 6,1 до 4,21 ($p < 0,01$) [29].

Таким образом, пидотимод — новый безопасный иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства. Препарат способен усиливать действие антибиотиков и других лекарственных препаратов, что подтверждено результатами контролируемых исследований с участием большого количества пациентов. Пидотимод способствует более быстрому исчезновению симптомов

Рис. 3. Профилактический эффект пидотимода: отсутствие признаков инфекции и снижение количества эпизодов острых респираторных инфекций в течение 3 мес после терапии

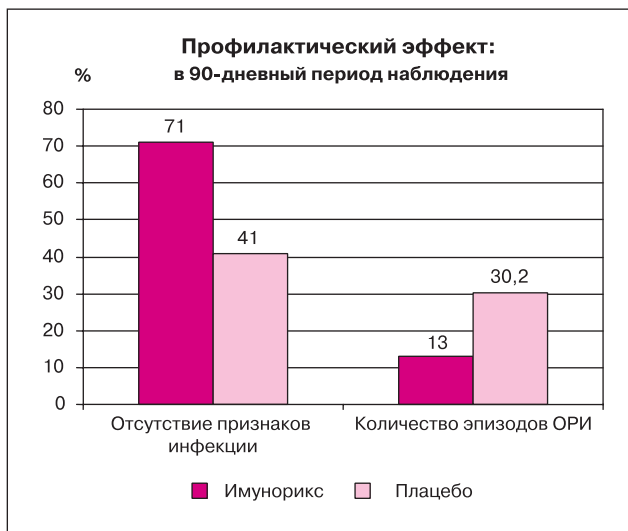


Рис. 4. Профилактический эффект пидотимода: время от окончания лечения до первого эпизода инфекции

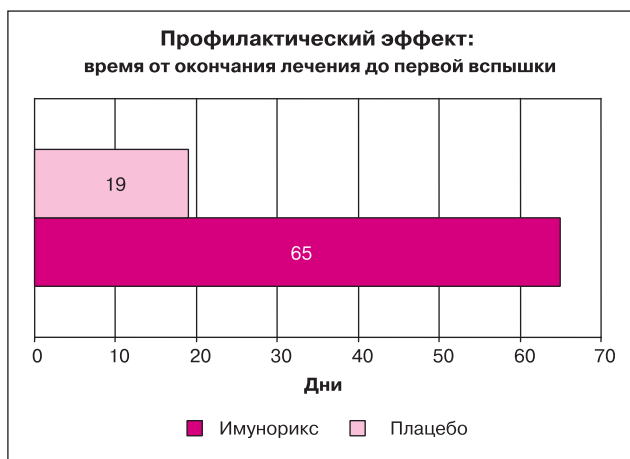


Рис. 5. Потребность в назначении антибиотиков и антипиретиков во время лечения и периода наблюдения

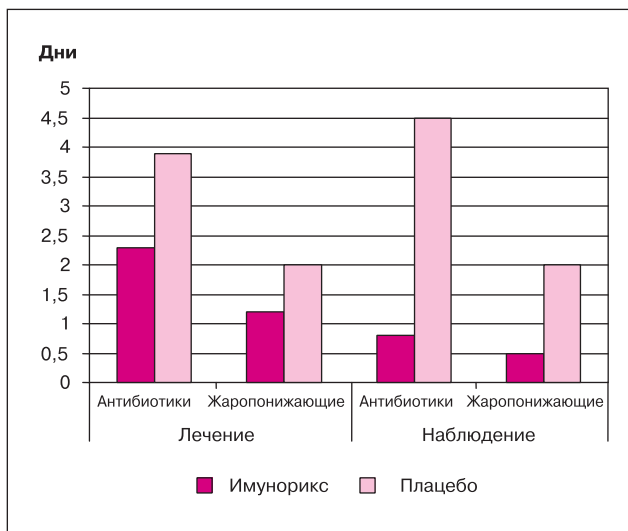
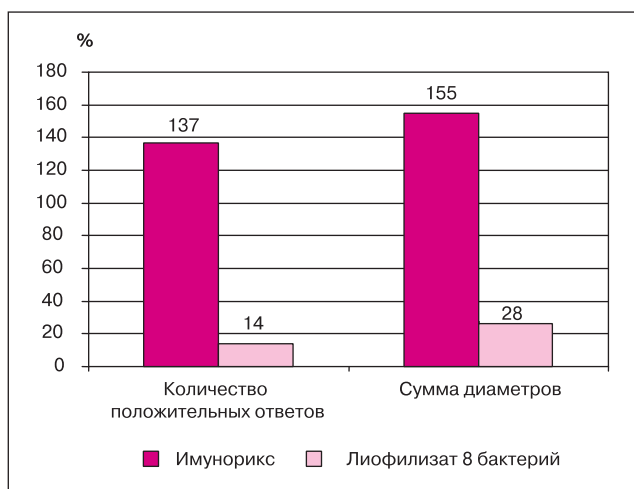
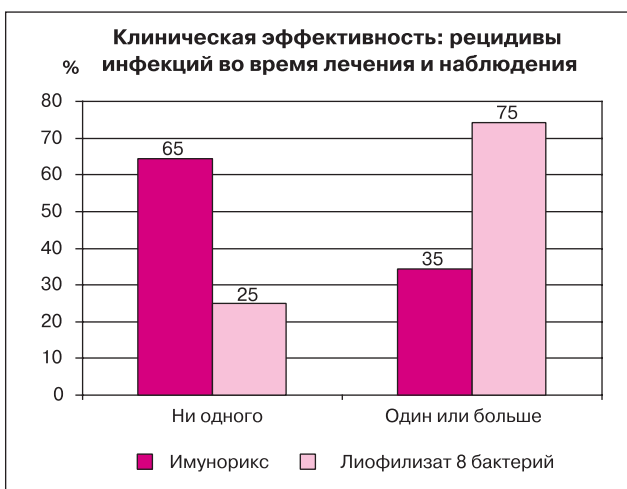


Рис. 6. Сравнительная иммунологическая оценка основных параметров Мультитеста



инфекции, обеспечивая более быстрое выздоровление и уменьшение приема сопутствующих препаратов. Механизм действия пидотимида относительно хорошо изучен

Рис. 7. Сравнительная клиническая эффективность пидотимида и капсулированного лиофилизата 8 бактерий



на клеточном и молекулярном уровне, он является единственным препаратом, рекомендованным при респираторных инфекциях ВОЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.
2. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммуноотерапия респираторных заболеваний. — М., 2004. — С. 33.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология (учебник для вузов). М.: Гэотар-Медиа, 2008. — С. 426.
4. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Принципы иммунорегулирующей терапии некоторых заболеваний органов дыхания // Тер. архив. — 1982. — № 4. — С. 3–9.
5. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для вузов с компакт-диск. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 311.
6. Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М.: МЦФЭР, 2007. — С. 144.
7. Намазова Л.С., Волков К.С., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей // Педиатр. фармакология. — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 12–20.
8. Clavel R., Barnel F., Boulon P. Double blind cross-matching investigation of IRS-19 efficacy // Детский доктор. — № 1 — С. 25–27.
9. Караулов А.В., Климов Э.В. Клиническая эффективность бактериальных иммуномодуляторов и их влияние на гуморальные и секреторные факторы защиты часто болеющих детей / Педиатрия. — 2001. — № 4. — С. 86–89.
10. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатр. фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 27–34.
11. Караулов А.В. Препарат пидотимод — новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 96–100.
12. Coppi G., Manzardo S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1411–1416.
13. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1417–1421.
14. Taramelli D., Malabarba M.G., Basilico N. et al. Effects of Pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1425–1430.
15. Migliorati G., D'Adamio, Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killers and inhibits thymocyte cell death // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1992. — V. 14. — P. 737–748.
16. Chiarenza A., Iurato M.P., Barbera N. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. — 1994. — V. 74, № 4–5. — P. 262–266.

17. Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective effects of pidotimod against experimental bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1417–1421.
18. Coppi G., Manzardo S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1411–1416.
19. Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for interleukin 2 and tumor necrosis factor-alpha in the spleen of old rats under physiological condition and during septic shock. Possible pharmacological modulation // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1433–1436.
20. Gourgiotis D., Papandopoulos N.G., Bossios A. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children // J. Asthma. — 2004. — V. 41, № 3. — P. 285–287.
21. Di Renzo M., Pasqui A., Bruni F. et al. The in vitro effect of pidotimod on some immune functions in cancer patients // Immunopharmacology and immunotoxicology. — 1997. — V. 19, № 1. — P. 37–51.
22. Караулов А.В. Вторичные иммунодефицитные состояния: молекулярно-биохимические механизмы развития и методы коррекции // Аллергия, астма и клиническая иммунология — 2000. — № 1. — С. 24–25.
23. Passalidi D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood // Arzneimittel Forschung. — 1994 — V. 44, № 12 — P. 1511–1516.
24. Caredru P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1485–1489.
25. Burgio G.P., Marsegia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44. — P. 1525–1529.
26. Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // Actamed Drug Review. — 1995. — V. 7 — P. 324–328.
27. Caramia G., Clemente E., Solli R et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 12A. — P. 1480–1484.
28. Motta G. Pidotimod: treatment and prophylaxis of recurrent tonsillitis episodes in childhood. (Results of a multicentre study group). 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology. European Working Group on Pediatric Otorhinolaryngology, Jerusalem, Israel, 1993. — P. 206.
29. Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions // Rev. Alerg. Mex. — 2002. — V. 49, № 2. — P. 27–32.

А.Ю. Асанов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий на статью Ю.С. Акоева с соавт. «Синдром нарушения гликозилирования 1b типа: диагностика и лечение»

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 РАМН

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

Врожденные нарушения гликозилирования (ВНГ) представляют собой генетически гетерогенную и клинически полиморфную группу болезней, обусловленную дефектами различных ферментов синтеза и процессинга аспарагин(N)-сцепленных гликанов или олигосахаридов в гликопротеины. Различают два основных типа ВНГ. I тип включает дефекты сборки и переноса молекулы (или молекул) олигосахаридов на процессируемый (нарождающийся) белок, II тип — нарушения процессинга.

ВНГ Ib типа, обусловленное мутацией гена фосфоманноизомеразы, — редкое аутосомно-рецессивное заболевание (OMIM — 154550), клинический фенотип которого представлен энтеропатией с потерей белка, гипогликемией, коагулопатиями, поражением печени и другими жизнеугрожающими симптомами. Данный тип болезни описан примерно у 20 пациентов в мире, и это один из двух типов ВНГ (другой тип — ВНГ-IIs, при котором имеются N- и O-связанные дефекты гликозилирования), который поддается лечению.

N-связанный дефект гликозилирования может быть определен при помощи ферментативного и молекулярного анализов. Ферментативный анализ фосфоманномутазной (ВНГ-Ia) и фосфоманноизомеразной (ВНГ-Ib) активности может быть проведен на фибробластах и лейкоцитах, так как субстанциональная фосфоманномутазная активность фибробластов и лейкоцитов пациентов в некоторых случаях предпочтительней. Анализ мутаций клинически доступен для ВНГ-Ia, ВНГ-Ib, ВНГ-Ic, для других типов данная диагностика может проводиться лишь на исследовательской основе.

Лечение ВНГ сводится к уменьшению основных осложнений болезни. Специфическая терапия возможна лишь в случае ВНГ-Ib и ВНГ-IIs. Пероральный прием маннозы (100–300 мг/кг в течение дня, разделенной на 4–6 доз) приводит к улучшению нутритивного статуса и снижению гипогликемических эпизодов у пациентов с ВНГ-Ib. Высокие дозы маннозы могут приводить к осмотической диарее. Однако в связи с тем, что маннозная терапия является жизнепродлевающей для этой категории детей, побочные эффекты должны тщательно мониторироваться.

Предлагаемый вашему вниманию клинический пример демонстрирует первый случай диагностики этой болезни в России. Доктора осуществили дифференциальный диагноз с применением современных методов исследования. Диагноз подтвержден не только клинически, учитывая эффективность терапии D-маннозой, но и в результате проведения молекулярно-генетического анализа и выявления мутации гена. Содержание статьи представляет безусловный интерес и значимость для педиатрической практики и клинической генетики.

Ю.С. Акоев, А.В. Мигали, Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова, Е.А. Рославцева, А.Р. Пинаева, В.А. Скворцова, И.И. Мигали

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Синдром нарушения гликозилирования 1b типа: диагностика и лечение

ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ — СИНДРОМА НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА, НЕ ОПИСАННОГО ЕЩЕ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЕ И ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО В НАШЕЙ СТРАНЕ. СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА ОТНОСИТСЯ К ГЕТЕРОГЕННОЙ ГРУППЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЙСЯ НАРУШЕНИЕМ БИОСИНТЕЗА ГЛИКОПРОТЕИНОВ В СВЯЗИ С ДЕФЕКТОМ ПРОЦЕССОВ ИХ N- И O-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКИ БОЛЕЗНЬ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ С ПОТЕРЕЙ БЕЛКА И ОТСТАВАНИЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ГИПОГЛИКЕМИЕЙ, КОАГУЛОПАТИЕЙ С РАЗВИТИЕМ ТРОМБОЗОВ, ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ. СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ДРУГИХ ТИПОВ ЭТОЙ ГРУППЫ ОТСУТСТВИЕМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ МАННОЗОЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЛИКОПРОТЕИНЫ, КАРБОГИДРАТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МАННОЗА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Акоев Юрий Соломонович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением патологии
раннего детского возраста Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-15-89
Статья поступила 12.02.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

В отделение патологии раннего детского возраста Научного центра здоровья детей РАМН поступила девочка Юлия Ж. 9 мес с диагнозом «Синдром нарушенного кишечного всасывания (лактазная недостаточность). Реактивный гепатит. Анемия I степени. Гипотрофия II степени. Последствия церебральной ишемии; задержка психомоторного развития. Дисплазия почек. ЦМВ-инфекция?» Ребенок родился от IV беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. На протяжении всей беременности проводилась гормональная терапия. В акушерском анамнезе у матери — три неразвившиеся беременности. Роды первые на 37-й неделе, быстрые, с родовым излитием околоплодных вод. Масса тела при рождении составила 3050 г, длина тела — 51 см, оценка по шкале Апгар — 7/76. Период новорожденности протекал без особенностей. С первых дней жизни вскармливалась адаптированными молочными смесями. Со 2-го месяца жизни у ребенка наблюдали отставание физического развития, анемию, неустойчивый стул. В 5 мес девочка перенесла ОРВИ с бронхитом и гастроэнтеритом, проводилась антибактериальная и инфузионная терапия. В 7 мес была повторно госпитализирована с диареей и эксикозом в ЦРБ по месту жительства, при обследовании выявлены гипопропротеинемия, повышение активности АЛТ и АСТ более чем в 5 раз (маркеры вирусных гепатитов не обнаружены), повышение эхогенности коркового слоя почек при УЗИ. На фоне инфузионной, антибактериальной, симптоматической терапии альбумином, ферментами, пробиотиками диарейный синдром сохранялся, в связи с чем ребенок был направлен в Научный центр здоровья детей РАМН. При поступлении в клинику девочка была вялой, капризной, отказывалась от еды. Масса тела составила 6,7 кг (дефицит массы тела — 2,3 кг). Отмечены выраженные признаки интоксикации, бледность кожных покровов с сероватым оттенком, общая пастозность тканей, диффузная мышечная гипотония, одышка (частота дыхательных движений до 60 в минуту),

31

Yu.S. Akoyev, A.V. Migali, N.V. Zhurkova,
O.B. Kondakova, Ye.A. Roslavl'tseva, A.R. Pinayeva,
V.A. Skvortsova, I.I. Migali

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

**Glycosylation disorder
syndrome type 1b:
diagnostics and treatment**

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE MEDICAL CASE OF A RARE HEREDITARY DISEASE — GLYCOSYLATION DISORDER SYNDROME TYPE 1b, UNIQUE FOR OUR COUNTRY. THIS SYNDROME IS REFERRED TO THE HETEROGENEOUS GROUP OF THE CONGENITAL DISEASES CHARACTERIZED BY THE DISORDER OF GLYCOPROTEIN SYNTHESIS AS A RESULT OF THE DEFECTS N- OR O-GLYCOSYLATION. MANIFESTATIONS OF THE DISEASE ARE PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY AND SEVERE DEVELOPMENTAL DELAY, HYPOGLYCEMIA, COAGULOPATHY (THROMBOSIS), LIVER INJURY. GLYCOSYLATION DISORDER SYNDROME TYPE 1b DIFFERS FROM OTHER TYPES OF THIS GROUP ABSENCE OF THE NEUROLOGIC SEMIOLOGY AND EFFICIENCY OF THERAPY BY MANNOSE.

KEY WORDS: GLYCOPROTEINS, GLYCOSYLATION DISORDERS, MANIFESTATIONS, MANNOSE, CHILDREN.

тахикардия (частота сердечных сокращений до 144 в минуту), увеличение живота с усилением перистальтики кишечника, гепатомегалия (+5 см, печень плотной консистенции), жидкий стул до 15 раз в сутки без патологических примесей и полифекалии. При лабораторных исследованиях выявили лейкоцитоз ($35,0 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига лейкоцитарной формулы, снижение концентрации гемоглобина (103 г/л), общего белка (37 г/л), гипоальбуминемию (11,1 г/л), гипокальциемию (2,02 ммоль/л), выраженную гипогликемию (1,2 ммоль/л) при концентрации инсулина 13,4 мкМЕ/мл (отношение инсулин/глюкоза — более 11). Активность трансаминаз в динамике нарастала: АЛТ — 398–415–578 ЕД/л, АСТ — 468–1475–230 ЕД/л. Выявлено снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgG — 280 мг%, IgM — 64 мг%, IgA — 17 мг%; концентрация С-реактивного белка составила 8 мг/мл. Концентрация антител к глиадину: IgG — 12,57 МЕ/мл (норма — 0–30), IgA — 6,68 МЕ/мл (норма — 0–35); антител к тканевой трансглутаминазе: IgG — менее 1 МЕ/мл (норма 0–10), IgA — менее 1 МЕ/мл (норма 0–10). Выявлены антитела к белкам коровьего молока (2+). В коагулограмме при нормальных показателях протромбинового комплекса и фибриногена выявлены маркеры повышенного тромбообразования: фактор VIII — 967%, растворимые фибрин-мономерные комплексы — 240 мкг/мл, D-димер — 2000 нг/мл.

В клинике проводили дифференциальную диагностику между экссудативной энтеропатией, кишечными инфекциями, целиакией, наследственными аминокислотнопатиями, органическими ацидуриями, дефектами митохондриального β -окисления жирных кислот, муковисцидозом, гликогенозами, гиперинсулинизмом, коагулопатиями, вирусными гепатитами, сепсисом.

Девочка была переведена на вскармливание лечебной гидролизной смесью Нутрилон Пепти ТСЦ, проводили посиндромную, симптоматическую, антибактериальную, заместительную (альбумином, иммуноглобулинами, ферментами, гормонами, витаминами) терапию. Тем не менее все лечебные мероприятия не оказывали ожидаемого эффекта. Более того, прослеживалась отрицательная динамика в виде нарастания симптомов интоксикации, появления рвоты, сохранения диарейного синдрома, увеличения размеров живота, повышения активности печеночных трансаминаз, а при повторных ультразвуковых исследованиях были выявлены свободная жидкость между петлями кишечника и наличие большого тромба в полости правого предсердия ($11,0 \times 7,4$ мм; рис. 1.)

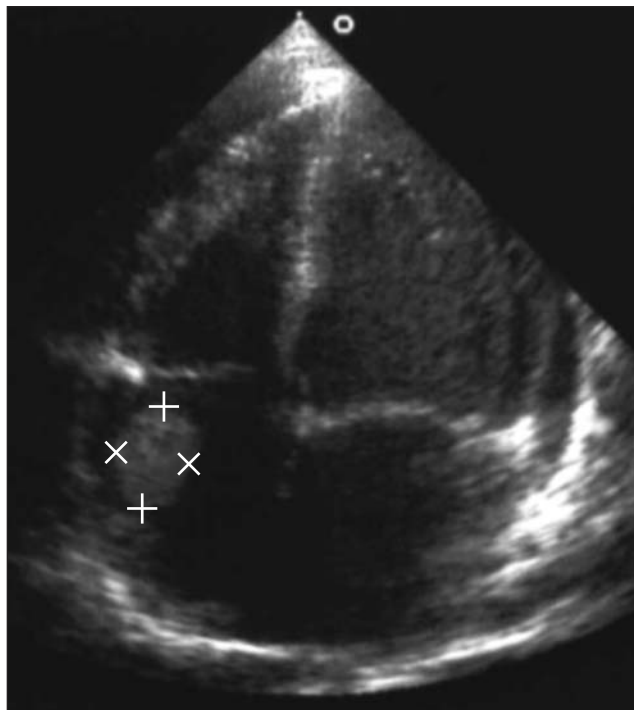
Обнаружение тромба потребовало дополнительных консультаций кардиохирургов и более пристального исследования системы свертывания крови. При этом был выявлен выраженный дефицит физиологических антикоагулянтов: антитромбин III — 26%, протеин С — 14% (норма 75–100%). Терапию антикоагулянтами не проводили.

В результате проведенных диагностических исследований у ребенка были выявлены следующие клинико-лабораторные синдромы.

- ◆ Экссудативная энтеропатия с диареей, некорректируемой гипопроотеинемией и асцитом.
- ◆ Нарушение кишечного всасывания с полидефицитным синдромом: анемия, гипокальциемия, гипотрофия.
- ◆ Гипогликемия вследствие гиперинсулинизма.
- ◆ Поражение печени невирусной этиологии.
- ◆ Выраженный дефицит физиологических антикоагулянтов, осложненный тромбозом.

Сочетание всех перечисленных клинических и лабораторных признаков соответствовало картине единственной болезни — синдрома нарушения гликозилирования 1b типа (Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1b, CDGS) [1]. В основе этого наследственного заболевания лежит недостаточность фермента фосфоманнозизомеразы, обус-

Рис. 1. Тромб в полости правого предсердия (обозначен крестиками)

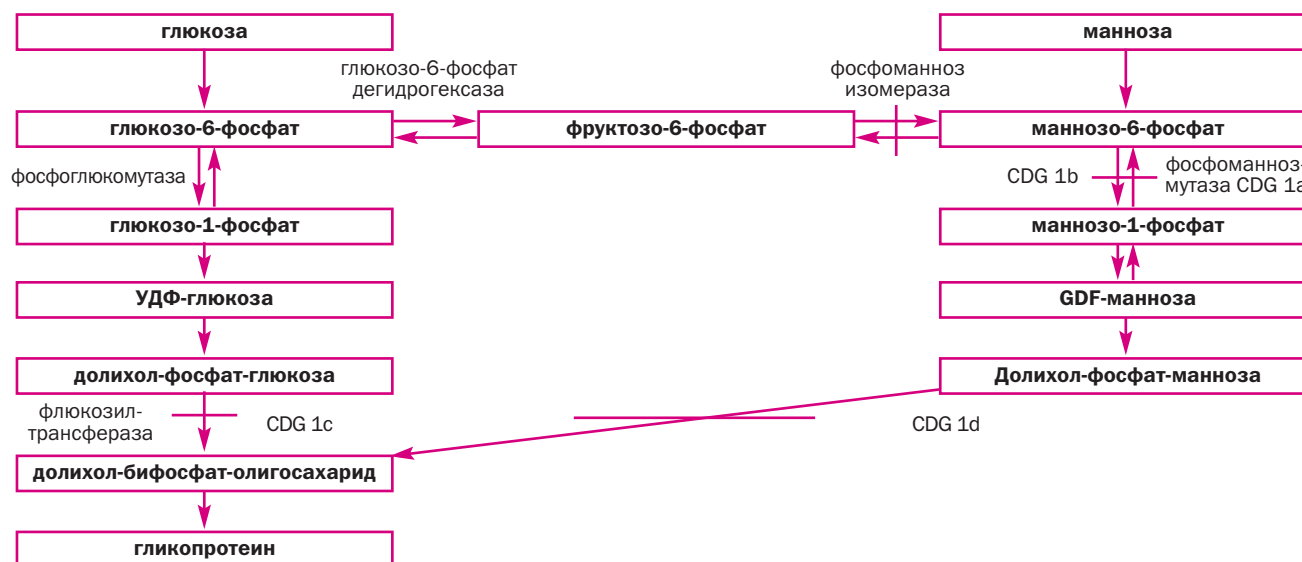


ловленная мутациями кодирующего этот фермент гена. Ген фосфоманнозизомеразы картирован на длинном плече хромосомы 15 (15q22-qter). Наиболее часто выявляют следующие мутации: замену аргинина на триптофан в положении 219, аргинина на гистидин в положении 295 [2]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Фосфоманнозизомераза обеспечивает превращение фруктозо-6-фосфата в маннозо-6-фосфат [3, 4]. При недостаточности фермента снижается содержание внутриклеточного маннозо-6-фосфата, что приводит к утрате гликопротеинами одной или более N-сцепленных олигосахаридных цепей и изменению их физико-химических свойств (рис. 2). Вследствие этого дефекта нарушается структура сывороточного трансферрина, факторов свертывания крови, тироксинсвязывающего глобулина, гормона роста, пролактина, α_1 -антитрипсина, церрулоплазмина, аполипопротеина В, некоторых лизосомных ферментов и др. В результате при синдроме гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью 1b типа развивается полиорганная симптоматика. Основные клинические проявления заболевания включают белок-теряющую энтеропатию, хроническую диарею, нарушения функции печени, тромбообразование, кровотечения, гипогликемические состояния [1, 5–9]. При биохимическом исследовании выявляют выраженную гипопроотеинемию, гипоальбуминемию, гиперинсулинемию с гипогликемией, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение концентрации α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, антитромбина III, факторов свертывания крови VIII, IX, XI [10]. Характерно изменение электрофоретической подвижности трансферринов: обнаруживают гипогликозилированные изоформы с увеличенной подвижностью [4].

Впервые синдром гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью 1b был описан Niehues et al. (1998) у мальчика 11 мес с упорной диареей, рвотой, повторными опасными для жизни желудочно-кишечными кровотечениями [8]. Лабораторные исследования выявили выраженную гипопроотеинемию, анемию, снижение концентрации антитромбина III. Электрофорез изоформ трансферринов плазмы выявил паттерн, совместимый с CDGS I типа, однако у паци-

Рис. 2. Схема биосинтеза гликопротеинов (адаптированная)



ента отсутствовала задержка психомоторного и умственного развития, что существенно отличало случай от всех других типов синдромов гликопротеинов с углеводной недостаточностью. При дальнейшем исследовании была выявлена недостаточность фосфоманнозизомеразы (в фибробластах). Терапия маннозой привела к клиническому улучшению и нормализации биохимических показателей в течение нескольких недель.

Недостаточность фосфоманнозизомеразы обуславливает снижение синтеза маннозо-6-фосфата из глюкозы. В этой ситуации маннозо-6-фосфат может синтезироваться только из маннозы, полученной извне в достаточном для N-гликозилирования протеинов количестве [6, 10, 11]. Таким образом, манноза необходима для нормального биосинтеза гликопротеинов и коррекции нарушенных биохимических процессов. Описан положительный эффект лечения маннозой в дозе 100 мг/кг в 3–5 приемов в сутки, которую постепенно повышают до 150 мг/кг на прием, а после достижения стойкой клинической ремиссии и нормализации биохимических показателей снижают до 100 мг/кг на прием [8]. Исходя из вышеизложенного нами была начата терапия D-маннозой (биологически активная добавка, Австрия) в дозе 100 мг/кг в 5 приемов. В течение первой недели после начала тера-

пии отмечена стабилизация состояния ребенка: исчезновение интоксикации, гипопроотеинемии, асцита и тромба в сердце. Нормализация факторов свертывания крови отмечена через 3 мес терапии, активность печеночных трансаминаз оставалась умеренно повышенной.

Эффективность терапии D-маннозой было единственным доказательством правильности постановки диагноза этого редкого наследственного заболевания. Для уточнения диагноза кровь ребенка была направлена в Assistance Publique des Hopitaux de Paris Laboratoire de Biochimie (Pr. G. Durand) для молекулярно-генетического и биохимического анализа. Была выявлена мутация в гене фосфоманнозизомеразы — замена аргинина на триптофан в положении 219 в гомозиготном состоянии (Ar219Trp-R219W) и обнаружены гликопротеины с аномальной структурой: трансферрин, α -антитрипсин, гаптоглобин, α -гликопротеиновая кислота, что полностью подтвердило предполагаемый диагноз. Таким образом, синдром нарушения гликозилирования 1b типа следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с необъяснимой хронической диареей, гипогликемией, патологией печени, тромбозами, кровотечениями, что позволит проводить раннюю диагностику и эффективную терапию этого редкого наследственного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pelletier V.A., Galeano N., Brochu P. et al. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome // J. Pediatr. — 1986. — V. 108. — P. 61–65.
2. Schollen E., Dorland L., de Koning T.J. et al. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type Ib (CDG-Ib) // Hum. Mutat. — 2000. — V. 16. — P. 247–252.
3. Freeze H., Niehues R., Hasilik M. et al. Initial results of mannose therapy in N-glycosylation disorders // Glycobiology. — 1997. — V. 7. — P. 1020.
4. Leroy J.G. Congenital disorders of N-glycosylation including diseases associated with O- as well as N-glycosylation defects // Pediatr. Res. — 2006. — V. 60. — P. 643–656.
5. Babovic-Vuksanovic D., Patterson M., Schwenk W. et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome // J. Pediatr. — 1999. — V. 135. — P. 775–781.
6. De Lonlay P., Cueur M., Vuillaumier-Barrot et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase

deficiency: a new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose // J. Pediatr. — 1999. — V. 135. — P. 379–383.

7. De Lonlay P., Seta N., Barrot et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases // J. Med. Genet. — 2001. — V. 38. — P. 14–19.
8. Niehues R., Hasilik M., Alton G. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib: phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy // J. Clin. Invest. — 1998. — V. 101. — P. 1414–1420.
9. Vuillaumier-Barrot S., Le Bizet C., de Lonlay P. Protein losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome in Saguenay-Lac St-Jean, Quebec is a congenital disorder of glycosylation type Ib // J. Med. Genet. — 2002. — V. 39. — P. 849–851.
10. Marquardt T., Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies // Europ. J. Pediatr. — 2003. — V. 162. — P. 359–379.
11. Freeze H., Aebi M. Molecular basis of carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes type I with normal phosphomannomutase activity // Biochim. Biophys. Acta — 1999. — V. 1455. — P. 167–178.

Репродуктивное здоровье детей и подростков

Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова, И.А. Громов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рекомендации по ведению астмы в период беременности

В ДАННОЙ СТАТЬЕ ЗАТРОНУТА НАИБОЛЕЕ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ — ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ, В ЧАСТНОСТИ ТЕХ, КТО СТРАДАЕТ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ. АВТОРЫ НА ПРИМЕРЕ РЯДА ИССЛЕДОВАНИЙ ДОКАЗЫВАЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОДОЛЖЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ЦЕЛЬЮ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БОЛЕЗНЬЮ. РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИХ СПЕКТР ЗНАЧИТЕЛЬНО ВЫШЕ ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ЧЕМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ. В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ УКАЗАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ФАКТОРЫ РИСКА, БЕРЕМЕННОСТЬ.

34

Контактная информация:

Вишнева Елена 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 15.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, проявляющееся полной или частичной обратимой обструкцией дыхательных путей. Она возникает вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отека и инфильтрации стенки бронха воспалительными клетками, гиперсекреции слизи, утолщения базальной мембраны. Бронхиальная астма сопровождается эпизодами кашля, свистящими хрипами, одышкой, чувством стеснения в груди, которые бывают связаны с воздействием специфических триггерных факторов и возникают преимущественно в ночное время или ранним утром; гиперреактивностью дыхательных путей [1].

Достижения последних лет внесли существенный вклад в понимание этиологии и патогенеза развития аллергического воспаления и формировании подходов к терапии бронхиальной астмы (БА). Высокая распространенность и заболеваемость, а также ежегодно увеличивающийся социально-экономический ущерб, определяют актуальное значение этой патологии. Закономерным можно считать принятие ряда необходимых международных и национальных соглашений по диагностике и лечению астмы, разработку формуляров и стандартов фармакотерапии этой болезни [1, 2].

Несмотря на все предпринимаемые меры, реальная практика оказания медицинской помощи больным с бронхиальной астмой далека от рекомендуемых стандартов. Это связано как с объективными причинами (высокая стоимость лечения, недостаточная доступность диагностических исследований, оборудования для контроля над тяжестью болезни и др.), так и с субъективными факторами (многочисленные мифы, касающиеся эффективности и целесообразности применения тех или иных методов и препаратов). Нельзя забывать об обучении пациента, установлении партнерства между ним, его семьей и медицинским специалистом. Взаимопонимание — основа для дальнейшей хорошей подверженности лечению (комплаентности).

E.A. Vishneva, L.S. Namazova, I.A. Gromov

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

Recommendations to control asthma during pregnancy

THIS ARTICLE TOUCHES UPON THE MOST TOPICAL PROBLEM OF THE MODERN MEDICINE — TREATING PREGNANT PATIENTS, PARTICULARLY THOSE SUFFERING FROM BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS. BASED ON A NUMBER OF CASE STUDIES, THE AUTHORS ARGUE THE NEED FOR THE CONTINUATION OF TREATMENT DURING PREGNANCY IN ORDER TO GAIN AND MAINTAIN CONTROL OVER THE DISEASES. THE RISK OF COMPLICATIONS AND THEIR RANGE ARE SIGNIFICANTLY HIGHER IN CASE OF NON-CONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA VS. THAT UNDER AN ADEQUATE THERAPY. THE ARTICLE GIVES THE BASIC PROVISIONS TO TREAT THE SAID CATEGORY OF PATIENTS.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, ALLERGIC RHINITIS, TREATMENT, RISK FACTORS, PREGNANCY.

Целью лечения астмы по рекомендациям пересмотренной версии Глобальной стратегии по лечению и профилактике астмы (GINA-2006) является достижение и поддержание клинического контроля над болезнью. Адекватную степень тяжести терапии препаратами, рекомендуемыми стандартами терапии, основанными на доказательной базе, должны получать все без исключения пациенты с диагнозом бронхиальная астма. Именно поэтому в статье мы хотим осветить такой важный вопрос, как лечение бронхиальной астмы в период беременности.

Бронхиальная астма потенциально является одним из самых распространенных хронических состояний, способных осложнить беременность. Согласно статистическим данным, в США эта болезнь отмечается приблизительно у 8–9% беременных женщин [3]. В период беременности можно ожидать как ухудшение, так и улучшение течения астмы, однако, послеродовые обострения бронхиальной астмы развиваются почти у 42% женщин; что подтверждает необходимость продолжения лечения в период беременности и кормления грудью женщинам с персистирующей бронхиальной астмой [4].

Некоторые пациентки в период беременности стараются избегать приема лекарственных препаратов. Но лечить астму необходимо: вред, который приносит тяжелое неконтролируемое течение болезни и вызванные им осложнения неизмеримо выше, чем возможные побочные эффекты лекарственных препаратов. Тяжелая или неконтролируемая астма может быть связана с повышенным риском возникновения преэклампсии, влагалищного кровотечения, перинатальной эмбриональной смертности, задержки развития плода, преждевременных родов и внутриутробной гипоксии.

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что концепция медикаментозной терапии астмы менее вредна для матери и ребенка, чем отказ от противоастматических препаратов. Цели терапии состоят в том, чтобы поддерживать контроль над болезнью для сохранения здоровья и качества жизни матери, а также нормального эмбрионального развития [5, 6].

В мае 2007 г. в «Журнале семейной медицины» (*The Journal of Family Practice*) вышел обзор новых рекомендаций для лечения астмы и аллергического ринита у беременных [5]. «Женщины с тяжелой или неконтролируемой астмой подвержены более высокому риску осложнений беременности и неблагоприятных последствий для плода, чем женщины с контролируемым течением болезни», — пишут Barbara Yawn, доктор медицины, член Американской Академии семейных врачей (FAAFP, Fellow, American Academy of Family Physicians), University of Minnesota, Rochester, и Mary Knudtson, руководитель Программы семейных практикующих медицинских сестер, University of California at Irvine. — По новейшим доказательствам обоснованным рекомендациям для беременных женщин с астмой более безопасно получать фармакологические препараты, чем продолжать жить с симптомами астмы и обострением. Семейные врачи должны помочь своим пациентам контролировать аллергический ринит и астму в течение беременности, следя за строгим выполнением необходимых назначений».

Два национальных профессиональных общества, Британское торакальное общество (British Thoracic Society) и Рабочая группа по астме и беременности Национальной программы обучения и профилактики астмы (Asthma and Pregnancy Working Group of the National Asthma Education and Prevention Program), выпустили доказательно обоснованные рекомендации, заявляющие, что беременные женщины с астмой должны получать адекватную терапию.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Пульмикорт®



Суспензия

(БУДЕСНИД)

ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии



Вдохните жизнь!



- ◆ УНИКАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹
- ◆ ЭФФЕКТИВНАЯ И НАДЕЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА СИСТЕМНЫМ ГКС ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БА И ХОБЛ^{2, 3, 4}
- ◆ ЕДИНСТВЕННЫЙ ГКС, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ И У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН^{5, 6}

1. Andrew M. Wilson AM. Chest 1998;114:1022-7
2. Matthews EE, Curtis PD, McLain BJ, Morris LS, Turbitt ML. Acta Paediatr 1999; 88: 8413
3. Ediger D, Coskun F, Kunt Uzarslan E, et al. Tuberkuloz ve Toraks Dergisi 2006; 54: 128-136.
4. Gunen H, et al. Eur Respir J. 2007 30:399-400
5. Лекарственные препараты в России: справочник Видаль, М.:2007. 6. www.FDA.gov

PUL 2028

119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1

тел.: (495) 799 56 99

факс: (495) 799 56 98

www.astrazeneca.ru

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П № 013826/01

Оптимальная терапия астмы во время беременности включает лечение сопутствующего аллергического ринита, который может инициировать или усилить симптомы астмы. Почти 80% пациентов с астмой страдают аллергическим ринитом, а от 20% до 50% пациентов с аллергическим ринитом имеют сопутствующую астму, поддерживая распространенное мнение, что астма и аллергический ринит являются единой патологией дыхательных путей. Однако, из-за большой частоты назальных симптомов на протяжении беременности, аллергический ринит может остаться не выявленным.

По результатам проспективного контролируемого исследования астмы при беременности, динамика носовых симптомов была напрямую связана с улучшением или ухудшением течения астмы. Исследователи сделали вывод, что течение аллергического ринита в период беременности может помочь спрогнозировать течение астмы, и терапия обострения аллергического ринита может улучшить контроль над астмой у беременных женщин.

Терапия и астмы, и аллергического ринита у беременных женщин должна иметь ступенчатый подход [5, 6].

Среди глюкокортикостероидов, используемых для терапии бронхиальной астмы, большинство проведенных исследований доступно для будесонида, который отнесен, согласно рекомендациям FDA (The Food and Drug Administration, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США — агентство, соответствующее Росздравнадзору), к категории риска В для беременных (см. табл.). В октябре 2007 г. в «Журнале аллергии и клинической иммунологии» (Journal of Allergy and Clinical Immunology) были представлены результаты исследования, недавно проведенного в Швеции фармакокинетического исследования ингаляционного кортикостероида будесонида (Пульмикорт). Результаты исследования показали, что препарат попадает в организм младенцев, находящихся на грудном вскармливании, в незначительном количестве [7, 8]. Это первое исследование по оценке проникновения ингаляционного стероида в грудное молоко, и предоставленная информация имеет большое значение как для врачей, назначающих терапию и разрабатывающих планы лечения, так и для матерей, продолжающих прием препарата в

период кормления грудью. В исследование были включены 8 женщин с бронхиальной астмой, получающих терапию ингаляционным будесонидом (Пульмикорт Турбухалер), в период грудного вскармливания. Исследование проводилось в соответствии с рекомендованными методами оценки проникновения лекарственного препарата в грудное молоко, дозами для младенцев и продолжительностью экспозиции у младенцев [8]. Анализ результатов исследования показал, что концентрации будесонида в грудном молоке были ниже, чем в плазме крови женщин, и ниже предельно допустимого уровня в плазме крови младенцев. Установленная средняя концентрация в плазме крови младенцев была почти в 600 раз меньше концентрации в плазме крови матерей.

В ходе крупного эпидемиологического исследования данных трех Шведских регистров рождаемости не выявлено риска развития врожденных аномалий плода, связанных с использованием будесонида в период беременности, что делает его препаратом выбора среди ингаляционных кортикостероидов для поддерживающей терапии женщин с бронхиальной астмой в период беременности [9, 10].

Другие кортикостероиды занесены в список категории С (при исследованиях на животных были выявлены побочные эффекты, но данные об адекватных клинических исследованиях отсутствуют). Однако использование этих лекарственных средств может быть продолжено в период беременности, если астма хорошо контролировалась этими препаратами до беременности.

Только адекватный контроль над астмой и аллергическим ринитом сможет обеспечить здоровье матери и ребенка. Учитывая плохую выполняемость назначений, часто основанную на обеспокоенности пациентов возможными осложнениями, врачи должны тщательно объяснить важность и необходимость терапии астмы и контроля аллергического ринита в период беременности, низкий риск возможных неблагоприятных эффектов лечения.

Основные положения медикаментозной терапии бронхиальной астмы в период беременности:

- иммунотерапия может быть продолжена в течение беременности. Риск развития системных реакций, хотя и мал, но необходимо избегать начала иммунотерапии в период беременности;
- короткодействующие β_2 -агонисты могут применяться в период беременности, хотя и относятся к препаратам категории С. Сальбутамол предпочтителен, потому что существует наибольшее количество исследований его использования при беременности;
- беременные женщины с признаками легкой интермиттирующей астмы должны получать ингаляционные кортикостероиды. В то время как большинство препаратов этой группы относится к категории С, имеется достаточно данных, позволяющих отнести будесонид (Пульмикорт) к категории В. Однако женщины, уже начавшие получать другие ингаляционные кортикостероиды еще до беременности, могут продолжать это лечение. Вредные эффекты ингаляционных кортикостероидов на исход беременности не были зарегистрированы;
- β_2 -агонисты длительного действия могут быть добавлены к ингаляционным кортикостероидам, если симптомы астмы сохраняются во время беременности;
- пероральные кортикостероиды должны использоваться в период беременности только для тяжелой неконтролируемой астмы. Эти препараты связаны с небольшим увеличением риска развития изолированной заячьей губы, презеклампсии, преждевременных родов и низкого веса при рождении;

Таблица. Категории препаратов, используемых для достижения контроля над астмой в период беременности

Категории препаратов, используемых для достижения контроля над астмой в период беременности следующие:
• короткодействующие β_2 -агонисты: сальбутамол (С)
• ингаляционные кортикостероиды: будесонид (В), Флунизолид (С), флутиказон (С), мометазон (С), и триамцинолон (С)
• β_2 -агонисты длительного действия: формотерол (С) и сальметерол (С)
• ингаляционные комбинированные препараты кортикостероид/ β_2 -агонист длительного действия: флутиказон/сальметерол (С) и пероральные кортикостероиды (С)
• кромоны: кромоглициевая кислота (В) и недокромил (В)
• модификаторы лейкотриенов: монтелукаст (В), зафирлукаст (В) и zileuton — последний в РФ не зарегистрирован (С)
• теофиллин (С)

- кромоны не рекомендуются для терапии при беременности: хотя они и безопасны, но их эффективность невысока;
- прием модификаторов лейкотриенов, Монтелукаста и Зафирлукаста, может быть продолжен у женщин, которые принимали их еще до беременности. Эти препараты относятся к категории В, однако есть данные об увеличении риска появления дефекта волчьей пасти у кроликов при применении Зилеутона (в РФ не зарегистрирован);
- теофиллины (препараты второй линии) могут применяться у беременных женщин со среднетяжелой персистирующей астмой, которым нельзя назначить ингаляционные кортикостероиды. Уровень теофиллина должен контролироваться ежемесячно на протяжении

всей беременности. Точно не установлено, увеличивают ли эти препараты риск развития преждевременных родов и преэклампсии;

- назальные стероиды можно назначать при лечении аллергического ринита, они эффективны и безопасны для беременных женщин. Антигистаминные препараты первого поколения, казалось бы, безопасные, — ограничены в применении в связи с развитием неблагоприятных эффектов, в то время как имеющие меньший седативный эффект антигистаминные лекарства второго поколения обладают малым количеством данных о безопасности применения при беременности;
- применения оральных деконгестантов нужно избегать в течение первого триместра беременности в связи с увеличением риска возникновения гастрошизиса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М. Союз педиатров России, 2008. — С. 248.
2. www.ginasthma.org.
3. Kwon H.L., Triche E.W., Belanger K., Bracken M.B. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms // Immunol. Allergy Clin. North Am. — 2006. — № 26. — P. 29–62.
4. Tan K.S., Thomson N.C. Asthma in pregnancy // Am. J. Med. — 2000. — № 109. — P. 727–733.
5. Yawn B., Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy // J. Am. Board Fam. Med. — 2007. — V. 20, № 3. — P. 289–298.
6. NHLBI, NAEPP Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy:

- recommendations for pharmacologic treatment-2004 update // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — № 115. — P. 34–46.
7. Falt A., Bengtsson T., Gyllenberg A. et al. Negligible exposure of infants to budesonide via breast milk. Poster and abstract presented at the annual conference of the International Lactation Consultant Association (ICLA), San Diego, USA, 15–19 August 2007.
8. Begg E.J., Duffull S.B., Hackett L.P., Ilett K.F. Studying drugs in human milk: time to unify the approach // J. Hum. Lact. — 2002. — V. 18, № 4. — P. 323–332.
9. Ericson A., Kallen B. Use of drugs during pregnancy — unique Swedish registration method that can be improved. Inf Lakemedelsverket (Information from the Swedish Medical Products Agency). — 1999. — № 1. — P. 8–11.
10. Schatz M. Breathing for two: now we can all breathe a little easier // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — V. 115, № 1. — P. 31–33.

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.

Оригинальная статья

Е.А. Потрохова, Н.В. Соболюк, А.В. Кононов

Омская государственная медицинская академия

Эффективность пролонгированной терапии антисекреторными препаратами в снижении риска постхеликобактерного гастрита у детей

ИЗУЧЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ 3-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ РАБЕПРАЗОЛОМ ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ДЕТЕЙ С *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРИТОМ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ПОСТХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ГАСТРИТА. ПОКАЗАНО, ЧТО У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ С *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРИТОМ, ИМЕЮЩИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ОТМЕЧАЕТСЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА, ЧТО СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПОВЫШЕННОЙ СЕКРЕЦИЕЙ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И РАЗВИТИЕМ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕС ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ *H. PYLORI* У ТАКИХ ДЕТЕЙ ПОЗВОЛЯЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ РАЗВИТИЕ ПОСТХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ГАСТРИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ, ПОСТХЕЛИКОБАКТЕРНЫЙ ГАСТРИТ, ЭРАДИКАЦИЯ *H. PYLORI*, ДЕТИ, РАБЕПРАЗОЛ.

38

Контактная информация:

Потрохова Елена Александровна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детских
болезней № 2 Омской государственной
медицинской академии
Адрес: 644099, Омск,
ул. Орджоникидзе, д. 58,
тел. (3812) 23-01-84
Статья поступила 03.03.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

В последние годы широко обсуждают проблему обратимости морфологических изменений слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите после эрадикации возбудителя. Морфологические изменения после эрадикации *H. pylori* детально описаны в литературе [1–3]. Прежде всего отмечают восстановление ультраструктуры клеток, через 4–6 нед полностью исчезает нейтрофильная инфильтрация эпителия, а затем и собственной пластинки слизистой оболочки желудка; в более поздние сроки происходит редукция мононуклеарного инфильтрата, лимфоидных фолликулов, фовеолярной гиперплазии. Тем не менее не у всех пациентов наблюдают столь благополучное течение постэрадикационного периода. В ряде случаев после успешной эрадикации возбудителя отмечают длительную персистенцию воспалительного инфильтрата [5–8]. Следует отметить, что результаты, полученные при оценке влияния эрадикации *H. pylori* на клиническую симптоматику диспепсии, остаются крайне противоречивыми [9–11].

В последние годы для обозначения феномена персистенции воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка применяют новый термин: «постхеликобактерный (или эксхеликобактерный) гастрит» [12, 13], характеризующийся следующими признаками:

Е.А. Potrokhova, N.V. Sobotiuuk, A.V. Kononov

Omsk State Medical Academy

Efficiency of the prolonged therapy by the antisecretory medications in the reduction of the posthelicobacterial gastritis risks among the children

THE AUTHORS STUDIED THE EFFICIENCY OF THE 3-MONTHS LONG THERAPY BY RABEPRazole AFTER ERADICATION OF THE CAUSATIVE AGENT IN THE CHILDREN WITH *H. PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS FROM THE HIGH RISK GROUP OF THE DEVELOPMENT POSTHELICOBACTER GASTRITIS. THEY DEMONSTRATED THAT MOST CHILDREN WITH *H. PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS, WHO HAVE UNFAVOURABLE PROGNOSTIC FACTORS, HAVE PERSISTENCE OF THE INFLAMMATORY INFILTRATE IN THE MUCOSA OF THE ANTRAL STOMACH AFTER ERADICATION, WHICH IS ACCOMPANIED WITH THE ELEVATED SECRETION OF THE HYDROCHLORIC ACID AND DEVELOPMENT OF THE ACID-DEPENDENT DISEASES. THE USE OF THE ANTISECRETORY MEDICATIONS DURING 3 MONTHS AFTER *H. PYLORI* ERADICATION AMONG THESE CHILDREN ALLOWS ONE TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF THE GASTRITIS AND ITS COMPLICATIONS.

KEY WORDS: *H. PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS, ERADICATION OF *H. PYLORI*, CHILDREN, RABEPRazole.

- персистенцией мононуклеарного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка в течение как минимум 6 мес после эрадикации *H. pylori*;
- длительно сохраняющимися нарушениями клеточного обновления тканей (усиление процессов пролиферации и апоптоза со смещением равновесия в сторону последнего);
- рецидивирующей клинической симптоматикой;
- отсутствием *H. pylori* (при использовании как минимум 2 диагностических методов).

Исследования, проведенные под руководством А.В. Кононова в Омской государственной медицинской академии, показали неблагоприятное течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита у каждого четвертого ребенка после эрадикации возбудителя. Предполагают, что причиной может служить длительная персистенция HLA-DR антигенов в антигенпрезентирующих клетках под действием сохраняющихся иммуногенных молекул возбудителя, что приводит к активации иммунопатологических механизмов в слизистой оболочке желудка [14, 15]. Авторы разработали прогностические критерии разви-

тия постхеликобактерного гастрита, представленные в табл. 1 [16].

Известно, что у детей из группы высокого риска по развитию постхеликобактерного гастрита после эрадикации возбудителя клиническая симптоматика рецидивирует, что обуславливает необходимость оптимизации лечебных мероприятий.

Цель исследования — изучение эффективности пролонгированной 3-месячной терапии рабепразолом (Париетом) после эрадикации возбудителя у детей с *H. pylori*-ассоциированным гастритом из группы высокого риска по развитию постхеликобактерного гастрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 42 ребенка 12–18 лет с *H. pylori*-ассоциированным гастритом через 8–12 нед после успешной эрадикационной терапии, проводившейся в условиях гастроэнтерологического отделения МУЗ ГДКБ № 2 им. акад. В.П. Бисяриной г. Омска. Все дети получили тройную схему эрадикационной терапии, включавшую ингибитор H⁺, K⁺-АТФазы (протонного насоса) и два антибиотика (амоксциллин и кларитромицин) в возрастных дозах в течение 7–10 дней.

Таблица 1. Прогностические факторы развития постхеликобактерного гастрита у детей

Признаки	Значение признака	Диагностический коэффициент
Анамнестические		
Отягощенная наследственность по язвенной болезни и хроническому гастриту	Есть	+2
	Нет	-4
Клинические		
Вариант функциональной диспепсии	Язвенноподобный	+3
	Дискинетический	-9
	Неспецифический	+1
Эндоскопические		
Зернистый рельеф слизистой оболочки	Есть	+3
	Нет	-2
Дуоденогастральный рефлюкс	Есть	-2
	Нет	+1
Гистологические		
Уровень колонизации <i>H. pylori</i>	+	-1
	++ или +++	+2
Степень воспаления в слизистой оболочке антрального отдела желудка	+	-5
	++	+2
	+++	+3
Лимфоидные фолликулы	Есть	+5
	Нет	-1
Катамнестические (8–12 нед после эрадикационной терапии)		
Степень воспаления в слизистой оболочке антрального отдела желудка	- или +	-14
	++ или +++	+7

Примечание:

при составлении диагностической таблицы применяли последовательный анализ Вальда. Сумма диагностических коэффициентов +13 и выше свидетельствует о высокой вероятности развития у данного больного постхеликобактерного гастрита; при сумме диагностических коэффициентов -13 и ниже развитие постхеликобактерного гастрита маловероятно.

Критерии включения:

- возраст детей от 12 до 18 лет;
- отрицательные результаты трех методов идентификации *H. pylori* (быстрый уреазный тест, бактериоскопия, ПЦР) через 8–12 нед после эрадикации;
- информированное согласие родителей.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на течение основной патологии;
- отказ от участия в исследовании или обнаружение *H. pylori* во второй контрольной точке (через 12 мес после эрадикации);
- низкая комплаентность при проведении обследования и лечения.

Исследование было проспективным, рандомизированным, сравнительным. Обследование детей проводили в двух контрольных точках.

♦ Первая контрольная точка — 8–12 нед после успешной эрадикации; в эти сроки с помощью разработанных нами критериев (табл. 1) у каждого пациента подсчитывали сумму диагностических коэффициентов, прогнозировавших исход гастрита. В дальнейшее исследование были включены пациенты, набравшие +13 баллов и более, то есть относившиеся к группе высокого риска по развитию постхеликобактерного гастрита ($n = 42$), которые были подвергнуты стратифицированной рандомизации. Для формирования страт использовались 2 значимых параметра — пол и уровень диагностических коэффициентов; рандомизацию проводили с применением концепции «несимметричной монеты», в результате были сформированы две группы. Пациентам I группы ($n = 21$) амбулаторно проводилась антисекреторная терапия рабепразолом (Парие, Janssen Cilag, Бельгия) в дозе 10 мг на ночь в течение 3 мес; II группы ($n = 21$) — антацидные препараты «по требованию» (при болях, изжоге).

♦ Вторая контрольная точка — 12 мес после эрадикации *H. pylori*. В эти сроки проводили:

- клиническое обследование;
- эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка;
- морфологическое исследование биоптатов с использованием окраски гематоксилином и эозином и визуально-аналоговой шкалы [17,18];
- выявление *H. pylori* с применением трех методов: уреазного «Helipil-теста» («Синтана СМ», Россия), бактериоскопического (с окраской по методу Гимзы), ПЦР;
- суточную рН-метрию («Гастроскан-24», НПП «ИСТОК-СИСТЕМА»);
- иммуногистохимическое исследование [использовали поликлональные антитела к соматостатину («Novocastra», Великобритания), гастрину («Dako», Дания) и систему детекции «LSAB2, HRP» (Дания)]; оценивали индекс метки как процентное отношение иммуногистохимически позитивных эпителиальных клеток к общему количеству эпителиоцитов в пяти полях зрения (как правило, оценивали от 500 до 800 клеток).

Для описания результатов исследования использовали методы вариационной статистики: определение медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (HQ) квартилей [19]. Для сравнения показателей в группах пациентов при нормальном распределении анализируемого признака применяли t -критерий, а при распределении, отличном от нормального, — непараметрический крите-

рий Манна–Уитни для несвязанных выборок и критерий χ^2 [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

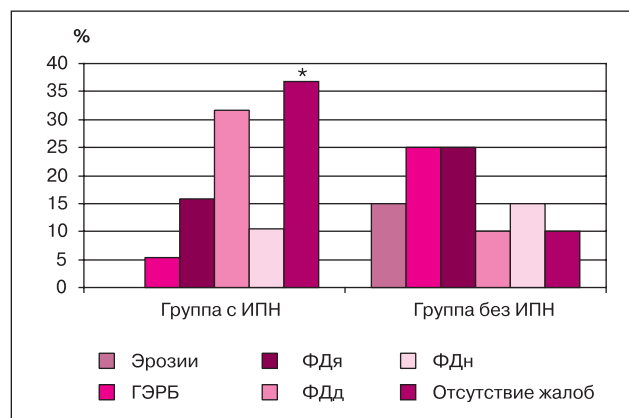
Во второй контрольной точке были 3 пациента: 2 из I группы (в связи с низкой комплаентностью и прекращением приема препарата) и 1 из II группы (в связи с реинфекцией *H. pylori*). Побочные эффекты при пролонгированной терапии рабепразолом не зарегистрированы ни у одного из пациентов.

Клиническое обследование детей с *H. pylori*-ассоциированным гастритом через 12 мес после эрадикации показало, что в группе детей, не получавших длительную терапию рабепразолом, кислотозависимые заболевания (эрозии гастродуоденальной зоны, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенноподобный вариант функциональной диспепсии) в постэрадикационном периоде развивались значительно чаще: 21,1 и 65% в I и II группах соответственно ($p = 0,02$). Клинические исходы хеликобактерного гастрита представлены на рисунке.

При эндоскопическом исследовании было выявлено, что на фоне пролонгированного применения ингибиторов протонного насоса изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны были менее выраженными (табл. 2): у всех детей диагностированы поверхностные формы поражения, в то время как у 3 пациентов II группы (15%) обнаружены эрозивные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки ($p > 0,05$), а у 1 ребенка — эрозивный эзофагит.

Ранее считали, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит является полностью обратимым после удаления возбудителя (при отсутствии атрофических изменений слизистой оболочки желудка). В последние годы данное положение пересмотрено. В отечественной и зарубежной литературе появились работы, показывающие, что в ряде случаев возможна персистенция воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка. В нашем исследовании обнаружено в целом улучшение гистологической картины заболевания. В группе детей, получавших пролонгирован-

Рис. Клинические исходы *H. pylori*-ассоциированного гастрита у детей, получавших и не получавших ингибиторы протонного насоса (ИПН), через 12 мес после эрадикации *H. pylori*



Примечание:

* — $p < 0,05$.

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ФДя, ФДд, ФДн — соответственно язвенноподобный, дискинетический и неспецифический варианты функциональной диспепсии.

Таблица 2. Эндоскопические признаки поражения гастродуоденальной зоны у детей, получавших и не получавших ингибиторы протонного насоса, через 12 мес после эрадикации *H. pylori*

Эндоскопический признак		I группа (n = 19)		II группа (n = 20)		p*
		абс.	доля	абс.	доля	
Эзофагит:	катаральный	1	0,05	3	0,15	> 0,05
	эрозивный	0	0	1	0,05	
Гастрит тела желудка:	отсутствует	6	0,32	8	0,40	> 0,05
	слабый	9	0,47	3	0,15	
	умеренный	4	0,21	9	0,45	
	выраженный	0	0	0	0	
Антрум-гастрит:	отсутствует	2	0,10	1	0,05	> 0,05
	слабый	11	0,58	7	0,35	
	умеренный	6	0,32	11	0,55	
	выраженный	0	0	1	0,05	
Дуоденит:	отсутствует	1	0,05	0	0	> 0,05
	слабый	11	0,58	6	0,30	
	умеренный	7	0,37	11	0,55	
	выраженный	0	0	3	0,15	

Примечание:

* — значимость различий показателей в группах вычислена с помощью критерия χ^2 .

ный курс рабепразола, в подавляющем большинстве случаев (15 пациентов, 78,9%) отмечалось восстановление слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка: исчезали дистрофические изменения эпителиоцитов, восстанавливалась гистоархитектоника, регрессировал воспалительный инфильтрат; только у 4 детей (21,1%) воспалительно-дистрофические изменения сохранились, и был диагностирован постхеликобактерный гастрит. В группе детей, не получавших антисекреторные препараты, на фоне полного восстановления слизистой оболочки тела желудка постхеликобактерный антрум-гастрит развился у 15 из 20 человек (70%).

Полученные результаты позволяют предположить, что в постэрадикационном периоде у пациентов с персистирующим инфильтратом сохраняется повышенная секреторная функция желудка. Для подтверждения данного предположения мы провели суточную рН-метрию и исследовали га-

стрин- и соматостатинпродуцирующие клетки, расположенные в донных отделах желудочных желез.

Анализ результатов суточной рН-метрии показал, что в группе детей, получавших рабепразол, показатели рН в теле и антральном отделе желудка были выше, а гастроэзофагеальный рефлюкс возникал реже, чем у детей, не получавших антисекреторную терапию (табл. 3).

При оценке уровня экспрессии гастрина и соматостатина в цитоплазме эпителиальных клеток донных отделов желез слизистой оболочки антрального отдела желудка были обнаружены значимые различия в сравниваемых группах. Так, у детей, длительно получавших рабепразол, соматостатинпродуцирующие клетки [9,6 (7,2; 10,8)] преобладали над гастринпродуцирующими [8,7 (3,8; 9,9)], что соответствовало клинической симптоматике и данным рН-метрии. У пациентов, не получавших ингибиторы протонного насоса, экспрессия белка в гастринпродуциру-

Таблица 3. Показатели суточной рН-метрии у детей, получавших и не получавших ингибитор протонного насоса, через 12 мес после эрадикации *H. pylori*

Показатели суточной рН-метрии	I группа (n = 19)		II группа (n = 20)		p*
	абс.	доля	абс.	доля	
Гастроэзофагеальный рефлюкс:					
легкий	1	0,05	3	0,15	> 0,05
средней степени	0	0	1	0,05	> 0,05
выраженный	0	0	0	0	
Гастроэзофагеальный рефлюкс щелочной	0	0	1	0,05	> 0,05
Состояние кислотообразующей функции желудка:					
нормацидность	14	0,74	6	0,30	0,02
гиперацидность	5	0,26	13	0,65	0,02
гипоацидность	0	0	1	0,05	0,02
анацидность	0	0	0	0	

Примечание:

* — значимость различий показателей в группах вычислена с помощью критерия χ^2 .

ющих клетках оказалась значимо выше [22,4 (16,9; 27,3)], метку соматостатина выявляли лишь в отдельных железистых клетках [3,1 (2,7; 4,4)]. В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии *H. pylori* на равновесие между группами нейроэндокринных клеток антрального отдела слизистой оболочки желудка (непосредственно, а также опосредованно через цитокины клеток воспалительного инфильтрата) [10, 13, 14, 16, 21]. Известно, что у лиц, страдающих хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, нарушается механизм отрицательной обратной связи между гастринпродуцирующими G клетками и соматостатин-продуцирующими D клетками [21]. Согласно данным большинства исследователей, у лиц с *H. pylori*-ассоциированным гастритом отмечается снижение концентрации антрального соматостатина, тогда как после успешной эрадикации и регресса воспалительного инфильтрата равновесие в системе клеток восстанавливается, и количество соматостатинпродуцирующих клеток в слизистой оболочке желудка увеличивается [22, 23]. По результатам нашего исследования восста-

новление соотношения между нейроэндокринными клетками происходит только у части детей, причем этому процессу способствует назначение антисекреторных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У большинства детей с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, после эрадикации возбудителя отмечается персистенция воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке антрального отдела желудка, что сопровождается повышенной секрецией соляной кислоты и развитием кислотозависимых заболеваний.
2. При подтверждении эрадикации *H. pylori* через 8–12 нед после антихеликобактерной терапии использование пролонгированного 3-месячного курса антисекреторных препаратов у пациентов из группы высокого риска по неблагоприятному течению постэрадикационного периода позволяет предупредить развитие постхеликобактерного гастрита и его осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенов О.С., Молчанов В.В., Хибин Л.С. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* при язвенной болезни и ее влияние на структурное состояние слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 2000. — № 3. — С. 17–19.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М., 1998. — С. 490.
3. Nada R., Bhasin D.K., Joshi K. et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric antrum histology // Trop. Gastroenterol. — 2002. — V. 23, № 1. — P. 20–24.
4. Kuipers E.J., Grool T.A. The dynamics of gastritis // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2001. — V. 3, № 6. — P. 509–524.
5. Потрохова Е.А. *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит у детей: отдаленные результаты эрадикационной терапии // РПЖ. — 2005. — № 4. — С. 4–8.
6. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Обратное развитие морфологических признаков при основных вариантах хронического гастрита в условиях эрадикации *Helicobacter pylori* // Архив патологии. — 2005. — Вып. 3. — С. 17–21.
7. Shiotani A., Nishioka S., Iguchi M. et al. Duodenal erosions after eradication of *Helicobacter pylori* infection // Gastrointest. Endosc. — 2001. — V. 54, № 4. — P. 448–453.
8. Vincze A., Karadi O., Hunyady B. et al. One year follow-up of patients after successful *Helicobacter pylori* eradication therapy // J. Physiol. Paris. — 2001. — V. 95. — P. 457–460.
9. Koelz H.R., Arnold R., Stolte M. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomized trial with a six month follow up // Gut. — 2003. — V. 52. — P. 40–46.
10. Ladron de Guevara L., Pena-Alfaro N.G., Padilla L. et al. Evaluation of the symptomatology and quality of life in functional dyspepsia before and after *Helicobacter pylori* eradication treatment // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2004. — V. 69. — P. 203–208.
11. Garcia A., Lopez F.J., Hernan J.C. et al. Effect of the *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia: reandomised placebo-controlled trial // Med. Clin. — 2005. — V. 124. — P. 401–405.
12. Кононов А.В., Потрохова Е.А. Гетерогенность постэрадикационного периода у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 145–153.
13. Потрохова Е.А., Кононов А.В., Сыкчина Т.А. Патогенез эксгеликобактерного гастрита у детей // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы четвертой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. Цуканова В.В. — Красноярск, 2005. — С. 109–116.
14. Кононов А.В. Молекулярно-клеточные основы взаимодействия *Helicobacter pylori* и хозяина. Инфект удален — что дальше? // Омский научный вестник. — 2002. — Вып. 21 (прил.). — С. 17–28.
15. Кононов А.В. Гетерогенность воспалительного ответа в популяции при *Helicobacter pylori*-инфекции // Педиатрия. — 2002. — № 2 (прил.). — С. 124–130.
16. Кононов А.В., Потрохова Е.А. Прогностические факторы неблагоприятного течения постэрадикационного периода у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: материалы четвертой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. Цуканова В.В. — Абакан, 2004. — С. 102–108.
17. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. — 1997. — № 3. — С. 3–7.
18. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J. et al. Classification and grading of gastritis // Am. J. Surg. Pathology. — 1996. — V. 20. — P. 1161–1181.
19. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М.: Издательство РАМН, 2000. — С. 52.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. — М., Практика, 1998. — С. 459.
21. Odum L., Petersen H.D. et al. Gastrin and somatostatin in *Helicobacter pylori* infected antral mucosa // Gut. — 1994. — V. 35. — P. 615–618.
22. Xiang Qian Huang. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal hormones: a review // World J Gastroenterol. — 2000. — V. 6. — P. 783–788.
23. Yana Zavros, John Y. Kao, Juanita L. Merchant Inflammation and Cancer III. Somatostatin and the innate immune system // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — P. 698–701.

Оригинальная статья

К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Пимекролимус в лечении атопического дерматита у детей

В СТАТЬЕ ОБСУЖДАЕТСЯ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА. ПРИВОДЯТСЯ ДАННЫЕ РЯДА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ НЕСТЕРОИДНОГО ПРЕПАРАТА — БЛОКАТОРА КАЛЬЦИНЕВРИНА ПИМЕКРОЛИМУСА. ОСОБУЮ АКТУАЛЬНОСТЬ ДАННАЯ ГРУППА ПРЕПАРАТОВ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ У ДЕТЕЙ, ГДЕ НАИБОЛЕЕ ВЫСОКА АБСОРБТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ КОЖИ И ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ. АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С ПЕРВЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ СОБСТВЕННОГО ОПЫТА ПО ЛЕЧЕНИЮ ЭТОЙ КАТЕГОРИИ ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЛЕЧЕНИЕ, БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА, ПИМЕКРОЛИМУС, ДЕТИ.

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделом подготовки
научных кадров Научного центра
здоровья детей РАМН,
врач аллерголог-иммунолог отделения
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями
НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 05.05.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом; в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и приводить к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи [1]. Распространенность болезни возросла за последние 3 десятилетия и составляет в развитых странах 10–15% среди детей в возрасте до 5 лет и 15–20% — среди школьников.

АтД в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими болезнями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями [2].

АтД оказывает существенное влияние на качество жизни детей [3]. По степени негативного влияния на качество жизни атопический дерматит превосходит псориаз и сравним с таким серьезным заболеванием, как дебют сахарного диабета [4].

По данным Pauli-Pott U. и соавт. и Finlay A.Y., АтД влияет на физические возможности ребенка, его эмоциональное состояние, поведение, социальную адаптацию и психологическое развитие [5, 6]. В то же время он оказывает достаточно сильное влияние на эмоциональное и социальное благополучие многих родителей, которые чувствуют себя более уставшими, раздраженными и обеспокоенными поведенческими проблемами своих детей по сравнению с родителями здоровых детей [7, 8]. Хронический зуд, кожные инфекции, недостаток сна, заниженная самооценка угнетает и ослабляет как пациентов, так и членов их семей, ограничивает свободное время родителей, снижает семейную активность, влияет на взаимоотношения в семье [9].

В исследованиях Ben-Gashir M.A. и Staab D. и соавт. была показана корреляция между степенью тяжести атопического дерматита и качеством жизни как пациентов, так и их родителей [10–12].

В 2004–2006 гг. было проведено первое международное крупномасштабное исследование оценки качества жизни у пациентов с АтД (International Study Of Life with Atopic Eczema [ISOLATE]), в которое было включено 2002 участника из

K.E. Yefendiyeva, Yu.G. Levina

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

Pimecrolimus in the treatment of atopic eczema in children

IN THE ARTICLE, THE AUTHORS DISCUSS THE LOCAL TREATMENT OF ATOPIC ECZEMA. THEY GIVE DATA FROM THE SERIES OF CLINICAL STUDIES ON THE APPLICATION OF NONSTEROID MEDICATION IN THE CHILDREN — CALCINEURIN BLOCKER PIMECROLIMUS. THIS GROUP IS SPECIFICALLY ESSENTIAL IN THE EVENT OF THE SENSITIVE SKIN AREAS INJURY, WHERE THE SKIN ABSORPTIVE CAPABILITY AND SIDE EFFECTS DEVELOPMENT PROBABILITY ARE THE HIGHEST DURING THE LONG-TERM APPLICATION OF THE TOPIC GLUCOCORTICOSTEROIDS. THE AUTHORS PRESENT TO COLLEAGUES THE FIRST RESULTS OF THEIR EXPERIENCE IN TREATMENT OF THE CHILDREN WITH ATOPIC ECZEMA.

KEY WORDS: ATOPIC ECZEMA, TREATMENT, CALCINEURIN BLOCKERS, PIMECROLIMUS, CHILDREN.

8 стран, из них 60% составили пациенты старше 13 лет и 40% — родители детей от 2 до 13 лет. У 68% пациентов был диагностирован АтД среднетяжелого течения и у 32% — тяжелого течения. Результаты данного исследования показали, что АтД существенно влияет на физическое и эмоциональное состояние как пациентов, так и их родителей. Отсутствие контроля над болезнью приводит к потере сна, снижению концентрации внимания, успеваемости в школе. Обострения АтД негативно влияют также на самооценку, настроение, самоуверенность, способность строить взаимоотношения и управлять ими. Несмотря на наличие современных эффективных лекарственных средств, не всегда удается достичь комплаентности и, соответственно, контроля над болезнью. Большинству пациентов (65%) в данном исследовании для купирования обострения АтД были рекомендованы топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Однако 49% респондентов были обеспокоены применением данной группы препаратов (страх возникновения побочных эффектов), что способствовало неадекватному их использованию. Так, например, начальная терапия обострения ТГКС откладывалась в среднем на 7 дней. 39% пациентов применяли их значительно реже и более коротким курсом, чем им было рекомендовано, а 66% больных использовали ТГКС в крайних случаях, только как средство спасения. Подобная тактика приводила к удлинению периода обострения, плохому контролю над болезнью и, естественно, снижению качества жизни пациентов. По мнению 75% респондентов, достижение контроля над АтД является единственно необходимым для улучшения качества их жизни. Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют важную необходимость достижения контроля над болезнью с целью повышения качества жизни пациентов, страдающих АтД, а также их родителей [13]. В лечении АтД уже более чем полвека используются смягчающие средства для увлажнения кожи и ТГКС для лечения обострений [14–18]. Несомненно, ТГКС — наиболее эффективные препараты для лечения обострений болезни и применение их коротким курсом безопасно, однако длительное и неограниченное их использование лимитировано в связи с возможным развитием местных и системных побочных эффектов [19–24]. Системные побочные эффекты связаны с проникновением ТГКС через кожу в кровеносное русло (чрескожная абсорбция). Факторами риска, способствующими повышенной чрескожной абсорбции ТГКС, являются распространенный характер болезни и возраст пациентов. Дети находятся в группе повышенного риска из-за высокого индекса, определяемого соотношением поверхности тела к массе тела. Для предотвращения возникновения побочных эффектов придерживаются коротких курсов применения ТГКС, однако АтД — это хроническая длительная воспалительная болезнь кожи, требующая комплексного подхода, постоянного ухода за кожей и лечения обострений [25–26]. Постоянный страх развития побочных эффектов при применении ТГКС («стероидофобия») способствовал плохому комплаенсу, особенно в детской популяции, что во многих случаях приводило к снижению эффективности лечения данными препаратами [27–29]. В связи с этим возникла необходимость создания современного безопасного противовоспалительного средства для наружной терапии АтД, которое позволяло бы контролировать его течение на ранних стадиях и предупреждать формирование тяжелого течения болезни. Таким препаратом является пимекролимус крем 1% — нестероидный противовоспалительный препарат, топический ингибитор кальциневрина. Он селективно ингибирует высвобождение

провоспалительных цитокинов и медиаторов из тучных и Т-клеток кожи [30–33]. В отличие от ТГКС он не способствует атрофии кожи, минимально всасывается и не угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Пимекролимус является производным макролактама аскомицина, обладает высокой противовоспалительной активностью, доказанной на преclinical моделях и в клинической практике у больных АтД, благоприятной топической переносимостью и минимальным уровнем системной абсорбции [34–36]. Клинические исследования показали, что системная абсорбция пимекролимуса после местного применения была низкой или незначительной даже у пациентов, наносивших препарат на большую площадь поражения (вплоть до 92% всего тела). Эти данные наблюдались независимо от возраста пациентов и длительности лечения. В исследовании, включающем детей с распространенным АтД, концентрация в крови пимекролимуса после частого применения на большой поверхности тела была, как правило, около или ниже допустимой концентрации (0,1 нг/мл) без признаков накопления [37]. Мультицентровые контролируемые исследования у детей с АтД показали, что лечение пимекролимусом 1% кремом способствует быстрому купированию симптомов, предотвращает обострения, уменьшает потребность в использовании ТГКС и хорошо переносится [30, 31, 38, 39]. Применение 1% крема пимекролимуса не способствовало развитию тахифилаксии и «синдрома отмены», характерных для ТГКС [40]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Eichenfield с соавт. (2002), включавшем 403 пациента с АтД легкого и среднетяжелого течения в возрасте 1–17 лет, были показаны выраженная эффективность 1% крема пимекролимуса по сравнению с плацебо, его хорошая переносимость и безопасность. Пимекролимус (1% крем) продемонстрировал быстрое начало действия, терапевтические эффекты отмечались в течение 1 недели от начала применения [35]. В данном исследовании ни у одного пациента не было отмечено атрофии кожи или ее истончения, что также подтверждается и другими исследованиями [41–42]. Для оценки эффективности и переносимости 1% крема пимекролимуса у новорожденных в течение 2 лет 1133 пациента в возрасте 3–23 мес, страдающих АтД различной степени тяжести, получали лечение 1% кремом пимекролимуса [43]. Комбинированный анализ результатов 4 фармакокинетических и 6 клинических исследований показал, что концентрация пимекролимуса в крови после наружного применения была низкой независимо от степени тяжести болезни и распространенности процесса и продолжала оставаться низкой при интермиттирующем лечении в течение 1 года. Уровень системного воздействия у новорожденных был сопоставим с таковым у детей более старшего возраста, включенных в данное исследование, что указывает на отсутствие повышенного риска системной абсорбции 1% крема пимекролимуса у новорожденных, несмотря на высокий индекс, определяемый соотношением поверхности тела к массе тела. По данным Paul и соавт. (2006), 1098 новорожденных, страдающих АтД (исходно 60% имели среднетяжелое и тяжелое течение) и получавших лечение пимекролимусом (от 4 нед до 2 лет), были включены в 6 клинических исследований. Двойные слепые исследования показали, что уровень наиболее часто встречающихся побочных эффектов был сходным у пациентов, получающих пимекролимус 1% крем и плацебо. Частота возникновения бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций кожи у пациентов, получающих пимекролимус 1% крем и плацебо,

**Элидел – препарат первой линии
при лечении atopического
дерматита на чувствительных
участках тела у детей и взрослых:¹**



- негормональный препарат, сравнимый по эффективности с современными ТГКС²
- разрешен у детей с 3-х месячного возраста³
- рекомендован ведущими педиатрами, дерматологами и аллергологами¹

ЭЛИДЕЛ/ELIDEL КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА Пимекролимус. Крем 1% (10 мг/1 г) в тубах 15, 30 и 100 мг.

ПОКАЗАНИЯ Атопический дерматит (экзема) (АД). Препарат показан для кратковременного лечения обострений atopического дерматита и длительного контроля признаков и симптомов atopического дерматита (экземы) у детей младшего возраста (от 3 до 23 месяцев), детей в возрасте от 2 до 11 лет, подростков в возрасте от 12 до 17 лет и взрослых.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ 1% крем Элидел наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки до тех пор, пока сохраняются признаки/симптомы заболевания. Крем можно наносить на любые участки кожи, включая кожу лица, головы, шеи, а также на области опрелостей. Для долгосрочного контроля atopического дерматита (экземы) с целью предотвращения развития обострения заболевания применение препарата следует начинать при появлении первых его признаков. При сохранении выраженности симптомов через 6 недель применения препарата необходимо провести повторное обследование пациента для подтверждения диагноза atopического дерматита. После прекращения лечения препаратом его применение следует возобновить сразу же при появлении первых симптомов рецидива с целью предотвратить развитие обострения заболевания. Смягчающие средства можно наносить сразу же после применения 1% крема Элидел. Однако, после принятия ванны/душа смягчающие средства следует применять до Элидела. Поскольку степень системной абсорбции активного вещества крайне мала, не существует каких-либо ограничений по общей суточной дозе препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ Данные по безопасности длительного применения 1% крема Элидел отсутствуют. При лечении кремом Элидел в редких случаях отмечалось развитие злокачественных новообразований (например, кожных опухолей и лимфом). Причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена. 1% крем Элидел не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной инфекцией, с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Не рекомендуется применять препарат при синдроме Нетертона или у пациентов с ослабленной иммунной системой. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии; необходимо установить этиологию данного состояния, отменить лечение препаратом и обеспечить наблюдение за пациентами. В случае бактериального или грибкового поражения кожи следует проводить соответствующее лечение. Если признаки инфекции сохраняются, применение 1% крема Элидел следует прекратить до достижения адекватного контроля инфекционного процесса. При применении Элидела в месте нанесения крема возможны незначительные и преходящие ощущения тепла и/или жжения. При попадании Элидела в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. При значительной выраженности этих реакций пациенты должны проконсультироваться с врачом. Во время применения 1% крема Элидел следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при назначении 1% крема Элидел при беременности и в период грудного вскармливания. кормящие женщины не должны наносить 1% крем Элидел на область молочных желез.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Потенциальные взаимодействия 1% крема Элидел с другими лекарственными препаратами не изучались. Учитывая минимальную степень системной абсорбции активного вещества, лекарственные взаимодействия крема Элидел с препаратами для системного применения маловероятны. Принимая во внимание фармакодинамические свойства 1% крема Элидел и минимальную степень системной абсорбции, влияние препарата на иммунный ответ при вакцинации маловероятно. Поскольку нанесение 1% крема Элидел в области введения вакцины не изучалось, не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ *Очень часто:* жжение в месте нанесения крема. *Часто:* местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). *Иногда:* импетиго; ухудшение течения заболевания; простой герпес; дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема); контактный моллюск; местные реакции, такие как сыпь, боль, парестезии, шелушение, сухость, отечность, кожные папилломы, фурункулы. *Редко:* непереносимость алкоголя, аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек), изменения цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация), злокачественные новообразования, включая лимфому и рак кожи (причинно-следственная связь между данными нежелательными явлениями и применением препарата не установлена). *Очень редко:* анафилактические реакции.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационный номер: ПН014689/01

НОВАРТИС ФАРМА ГМБХ, ГЕРМАНИЯ

1. Информация Союза педиатров России. Заключение Экспертного совета по наружной терапии atopического дерматита. Педиатрическая фармакология. 2008, Т. 5, №1, стр. 84-86.

2. Петрова Г.А., Шилико И.Л., Зорькина М.В. и др. Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2008, №1, стр. 36-40.

3. Инструкция по применению препарата



Полную информацию о препарате можно получить
в ООО «Новартис Фарма» по адресу:
115035, Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2.
Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76.
www.novartis.ru



была сопоставима. У младенцев, получающих интермиттирующее лечение пимекролимусом 1% кремом в течение 2 лет, не было отмечено признаков иммуносупрессии, они демонстрировали хороший иммунный ответ на вакцинацию, и не было отмечено повышения частоты развития системных и кожных инфекций со временем [43].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Breuer (2004), включавшем 195 пациентов с различной степенью тяжести АТД, в возрасте от 3 до 23 мес, было показано, что лечение пимекролимусом приводило к быстрому купированию морфологических признаков экземы по сравнению с плацебо, что подтверждалось различными оценочными шкалами, такими как Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigators' Global Assessment (IGA) и Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD). В данном исследовании была впервые показана корреляция между данными индексами [39].

В многочисленных клинических исследованиях эффективность лечения пимекролимусом оценивалась через 1 неделю от начала терапии, в то же время исследований по оценке клинической эффективности пимекролимуса с учетом тяжести процесса в первые дни лечения недостаточно [35, 36]. В исследовании Breuer (2004) было впервые показано, что статистически значимые различия между группами пациентов, получающих пимекролимус и плацебо, были выявлены уже на 4-й день лечения [39]. Таким образом, применение пимекролимуса 1% крема в лечении АТД различной степени тяжести у детей является важной альтернативой топическим ТГКС.

Особенно это актуально при локализации АТД на чувствительных участках кожи, к которым относятся лицо, веки, шея, область естественных кожных складок, локтевые и подколенные ямки, аногенитальная область. Для данных участков характерна высокая резорбционная способность жирорастворимых веществ, которая еще больше увеличивается при воспалительных процессах, что приводит к быстрому всасыванию лекарственных средств, применяемых для наружной терапии, и требует применения современных, высокоэффективных и безопасных препаратов.

Согласно консенсусу по АТД Европейской академии алергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (PRACTALL Consensus Report, 2008), для лечения АТД на чувствительных участках кожи с успехом применяют топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус).

С 2007 г. в России проводится национальное многоцентровое (35 центров) открытое наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности пимекролимуса 1% крема у детей старше 3 мес и взрослых с легким и умеренным АТД на чувствительных участках кожи. Одним из центров является отделение восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН. На данный момент в центре в исследование включено 10 пациентов в возрасте от 11 мес до 8 лет, среди которых преобладают девочки (70%). Исходно у большинства пациентов (60%) был диагностирован умеренный АТД, при этом у всех были поражены чувствительные участки кожи (лицо, шея, складки кожи), у половины пациентов в процесс также были вовлечены верхние и нижние конечности, а также туловище. У 30% детей отмечался умеренно выраженный зуд, у 30% — слабый, у остальных зуд отсутствовал.

Все пациенты применяли пимекролимус 1% крем дважды в день. Продолжительность наблюдения составила 6 недель (3 визита: исходно, через 1 нед, через 6 нед). Для оценки эффективности препарата использовалась общая глобальная оценка исследователя (ГОИ) для всего тела (включая область лица, шеи и складок кожи) и отдельно ГОИ для чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки кожи). ГОИ является статистической оценкой, т.е. основывается исключительно на клинической картине болезни у пациента на момент обследования (табл. 1). Оценка тяжести зуда проводилась по 4-балльной шкале (табл. 2). При втором визите (ориентировочно через 1 нед от начала терапии) по данным ГОИ для всего тела, а также ГОИ для чувствительных участков кожи у половины пациентов с легким АТД отмечалась чистая кожа (без признаков вос-

Таблица 1. Общая глобальная оценка исследования для всего тела (включая чувствительные участки кожи) и отдельно — для чувствительных участков кожи (лицо, шея, складки кожи)

Количество баллов	Определение
0 = чистая кожа	Нет признаков воспаления
1 = почти чистая кожа	Едва определяемая эритема, едва определяемые признаки инфильтрации/образования папул
2 = легкий АТД	Слабая эритема, слабая инфильтрация/слабо выраженные папулы
3 = умеренный АТД	Умеренная эритема, умеренная инфильтрация/умеренно выраженные папулы
4 = тяжелый АТД	Сильная эритема, сильная инфильтрация/сильно выраженные папулы
5 = очень тяжелый АТД	Сильная эритема, тяжелая инфильтрация/сильно выраженные папулы с выделениями/образование корочек

Таблица 2. Оценка тяжести зуда

Количество баллов	Определение
0 = нет зуда	Нет зуда/расчесов
1 = слабый зуд	Единичные расчесы, слабый зуд
2 = умеренный зуд	Постоянный или интермиттирующий зуд/расчесы, которые мешают пациенту спать
3 = тяжелый зуд	Тяжелый беспокоящий зуд/расчесы, не дающие пациенту нормально спать

паления), у другой половины кожа была почти чистой (едва определяемые признаки воспаления). У 1 пациента (10%) с умеренно выраженным АТД через неделю терапии кожа очистилась, у 2 пациентов отмечалась почти чистая кожа, а у оставшихся сохранялись легкие проявления АТД. У 90% пациентов зуд отсутствовал, и только у одного ребенка сохранялся слабый зуд. При третьем визите (ориентировочно через 6 нед) у 80% пациентов, независимо от степени тяжести АТД, кожа очистилась, у оставшихся 20% отмечалась почти чистая кожа, зуд отсутствовал у всех. За период наблюдения ни у

одного ребенка побочных эффектов от применения пимекролимуса не было отмечено.

Таким образом, пимекролимус 1% крем занимает важное место в лечении АТД у детей, особенно при локализации поражения на чувствительных участках кожи, поскольку имеет высокий профиль безопасности и эффективности. Данное наблюдение продолжается, всего в исследование планируется включить приблизительно 500 человек, полученные данные будут проанализированы и опубликованы для выработки оптимального алгоритма лечения АТД у детей, особенно на чувствительных участках тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Педиатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 17.
2. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol. — 2003. — V. 148 (Suppl. 63). — P. 3–10.
3. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y., Dykes P.J. The infants' Dermatitis Quality of Life Index // Br. Dermatol. — 2001. — V. 144. — P. 104–110.
4. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A. et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost // Arch. Dis. Child. — 1997. — V. 76. — P. 159–162.
5. Pauli-Pott U., Darui A., Beckmann D. Infants with atopic dermatitis: maternal hopelessness, child-rearing attitudes and perceived infant temperament // Psychother Psychosom. — 1999. — № 68. — P. 39–45.
6. Finlay A.Y. Quality of life impairment in atopic dermatitis and psoriasis // Clin. Exp. Perspect. Immunol. // Ther. — 1992. — № 2. — P. 10–11.
7. Warschburger P., Buchholz H.T., Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? // Br. J. Dermatol. — 2004. — № 150. — P. 304–311.
8. Daud L.R., Garralda M.E., David T.J. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema // Arch. Dis. Child. — 1993. — № 69. — P. 670–676.
9. Wieland S. Promoting health in children with atopic dermatitis // Nurse Pract. — 1998. — № 23. — P. 86–90, 96–87.
10. Ben-Gashir M.A. Relationship between quality of life and disease severity in atopic dermatitis/eczema syndrome during childhood // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — № 3. — P. 369–373.
11. Ben-Gashir M.A., Seed P.T., Hay R.J. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2002. — № 16. — P. 455–462.
12. Staab D., von Ruden U., Kehrt R. et al. The impact of childhood atopic dermatitis on quality of life of the family // Dermatol. Psychosom. — 2000. — № 1. — P. 173–178.
13. Torsten Zuberbier, Seth J. Orlov, Amy S. Paller et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — V. 118, № 1. — P. 226–232.
14. Leung D.Y., Hanifin J.M., Charlesworth E.N. et al. Disease management of atopic dermatitis: a practice parameter // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1997. — № 79. — P. 197–211.
15. Hepburn D., Yohn J.J., Weston W.I. Topical steroid treatment in infants, children, and adolescents // Adv. Dermatol. — 1994. — № 9. — P. 225–254.
16. Hanifin J.M., Tofte S.J. Update of therapy of atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — V. 104 (3 Pt 2). — S123–S5.
17. Raimer S.S. Managing pediatric atopic dermatitis // Clin. Pediatr. — 2000. — № 39. — P. 1–14.
18. Abeck D., Strom K. Optimal management of atopic dermatitis // Am. J. Clin. Dermatol. — 2000. — № 1. — P. 41–46.
19. Hill C.J., Rosenberg Jr. A. Adverse effects from topical corticosteroids // Cutis. — 1978. — № 21. — P. 624–628.
20. Stoppolino G., Prisco F., Santinelli R. et al. Potential hazards of topical steroid therapy // Am. J. Dis. Child. — 1983. — № 137. — P. 1130–1131.
21. Lewis-Jones S. Atopic dermatitis in childhood // Hosp. Med. — 2001. — № 62. — P. 136–143.
22. Queille C., Pommared R., Saurat J.H. Efficacy versus systemic side effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood // Pediatr. Dermatol. — 1984. — № 1. — P. 246–253.
23. Turpeinen M., Salo O.P., Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease // Br. J. Dermatol. — 1986. — № 115. — P. 475–484.

24. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis on the percutaneous absorption of hydrocortisone in children // Br. J. Dermatol. — 1988. — № 18. — P. 517–522.
25. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol. — 2003. — V. 148 (63 Suppl.). — P. 3–10.
26. Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer E.R. et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American Academy of Dermatology // J. Am. Acad. Dermatol. — 1996. — № 35. — P. 615–619.
27. Fisher G. Compliance problems in pediatric atopic eczema // Aust. J. Dermatol. — 1996. — V. 37 (Suppl. 1). — P. 10–13.
28. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroids phobia in patients with atopic eczema // Br. J. Dermatol. — 2000. — № 142. — P. 931–936.
29. Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? // Dermatology. — 2000. — № 201. — P. 242–245.
30. Graham-Brown R., Grassberger M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — № 57. — P. 319–327.
31. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin diseases // Expert Opin. Pharmacother. — 2004. — № 5. — P. 643–655.
32. Simon D., Vassina E., Yousefi S. et al. Inflammatory cell numbers and cytokine expression in atopic dermatitis after topical pimecrolimus treatment // Allergy. — 2005. — № 60. — P. 944–951.
33. Hultsch T., Kapp A., Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // Dermatology. — 2005. — № 211. — P. 174–187.
34. Lubbe J., Friedlander S.F., Cribier B. et al. Safety, Efficacy, and Dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice // Am. J. Clin. Dermatol. — 2006. — V. 7, № 2. — P. 121–131.
35. Eichenfield et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — P. 495–504.
36. Kapp K., Papp A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — № 110. — P. 277–284.
37. Allen R., Davies T., Bos J.D. et al. Pharmacokinetics of SDZ ASM 981 Cream 1% in adults and children. Presented at the October 2000 meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology, Geneva, Switzerland [abstract] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2000. — № 14. — P. 523–525.
38. Meurer M., Fartasch M., Albrecht G. et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis // Dermatology. — 2004. — № 208. — P. 365–372.
39. Breuer K., Braeutigam M., Kapp A. et al. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis // Dermatology. — 2004. — № 209. — P. 314–332.
40. Kaufmann R., Foelster-Holst R., Hoeger P. et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — № 114. — P. 1183–1188.
41. Meingassner J.G., Grassberger M., Fahrngruber H., et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology // Br. J. Dermatol. — 1997. — № 137. — P. 568–576.
42. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study // Br. J. Dermatol. — 2001. — № 144. — P. 507–513.
43. PAUL et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience With 1133 patients treated for up to 2 years // PEDIATRICS. — 2006. — V. 117, № 1, P. 118–128.

Оригинальная статья

О.В. Радикова, И.С. Кропотова, С.В. Хлгатын, Н.С. Петрова, В.М. Бержец

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Исследование иммунобиологических свойств полученных водно-солевых экстрактов инсектных аллергенов

С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ НЕПРЯМОЙ ДЕГРАДУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК (НДТК), ТЕСТА АНАФИЛАКСИИ, ТВЕРДОФАЗНО-ГО ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ОЦЕНИВАЛИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ БЫТОВЫХ ИНСЕКТНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ. БЫЛИ ИСПОЛЬЗОВАНЫ СЫВОРОТКИ 20 БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ИМЕЮЩИХ БЫТОВУЮ СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ. СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ОБЛАДАЛИ ВСЕ ПОЛУЧЕННЫЕ ВОДНО-СОЛЕВЫЕ ЭКСТРАКТЫ НАСЕКОМЫХ (ТАРАКАН РЫЖИЙ, ТАРАКАН ЧЕРНЫЙ, ТАРАКАН АМЕРИКАНСКИЙ, ТАРАКАН ПЕПЕЛЬНЫЙ, СВЕРЧОК, МУХА, МОЛЬ, МАЛЫЙ МУЧНОЙ ХРУЩАК, РИСОВЫЙ ДОЛГОНОСИК, АМБАРНЫЙ ДОЛГОНОСИК). МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА БЫЛИ ВЫЯВЛЕНЫ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЕ АЛЛЕРГЕННЫЕ СВОЙСТВА У ПРЕПАРАТОВ АЛЛЕРГЕНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РЫЖЕГО И ЧЕРНОГО ТАРАКАНОВ, МУХИ И МОЛИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНСЕКТНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ, АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ, ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛЛЕРГЕННЫХ ЭКСТРАКТОВ, IgE-АНТИТЕЛА.

48

Контактная информация:

Бержец Валентина Михайловна,
доктор биологических наук, профессор,
заведующая лабораторией по разработке
аллергенов ГУ НИИ вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова РАМН
Адрес: 105064, Москва,
Малый Казенный переулок, д. 5а,
тел. 917-52-64
Статья поступила 17.01.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Проблема аллергии за последние десятилетия превратилась в глобальную медико-социальную проблему современности. Рост аллергических болезней объясняется такими факторами как загрязнение окружающей среды, увеличение экспозиции и спектра аллергенов, неблагоприятные социальные условия, изменение качества питания [1]. Население городов, особенно дети, значительную часть жизни проводят в помещениях. Поэтому особый интерес представляют различные организмы, обитающие в жилище человека. Эта группа насекомых входит в класс *Insecta* и принадлежат к разным отрядам и семействам: *Blattoptera* (тараканы), *Culicidae* (комары), *Diptera* (*Musca domestica* — домашняя мушка), *Cimicidae* (постельные клопы), *Formicoidae* (муравьи), *Gryllidae* (сверчки), *Dermistidae* (кожееды), *Aphaniptera* (блохи), *Tineidae* (моль) и др.

Аллергические реакции, вызываемые насекомыми или продуктами их жизнедеятельности, называют инсектной аллергией (лат. *Insectum* — насекомое) [2]. В структуре аллергопатологии инсектная аллергия составляет от 0,5 до 3,5% [3].

Аллергические реакции могут возникать при соприкосновении с насекомыми, вдыхании частиц тела насекомых или продуктов их жизнедеятельности, а также при укусах и ужалениях [4]. Необычайное разнообразие видов насекомых

**O.V. Radikova, I.S. Kropotova, S.V. Hlgatyan,
N.S. Petrova, V.M. Berzhets**

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serum,
RAMS, Moscow

Studying immunobiological features of prepared water-salt extracts of insect allergens

THROUGH THE INDIRECT DEGRANULATION OF MAST CELLS, ANAPHYLAXIS TEST, SOLID-PHASE IMMUNE-ENZYME ANALYSIS, THE RESEARCHERS EVALUATED THE IMMUNOBIOLOGICAL FEATURES OF SERUM OF 20 PATIENTS SUFFERING FROM ATOPIC MILD AND MODERATE BRONCHIAL ASTHMA WITH DOMESTIC SENSITIZATION. ALL RECEIVED WATER-SALT EXTRACTS OF INSECTS (COCKROACH, BLACK-BEETLE, AMERICAN COCKROACH, ASH-GRAY COCKROACH, CRICKET, FLY, MOTH, MEALWORM, WEEVIL, BILLBUG) DEMONSTRATED SPECIFIC ACTIVITY. AN IMMUNE-ENZYME ANALYSIS HAS REVEALED MORE INTENSIVE ALLERGIC FEATURES OF SUBSTANCES EXTRACTED FROM BLACK-BEETLE, COCKROACH, FLY AND MOTH.
KEY WORDS: INSECT ALLERGENS, ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY, IMMUNOBIOLOGICAL FEATURES OF ALLERGIC EXTRACTS, IgE-ANTIBODIES.

и широкий спектр способов сенсibilизации ставят задачу более подробного изучения их сенсibilизирующих свойств и влияния на здоровье человека [5].

Для диагностики аллергических заболеваний и проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) в настоящее время используются водно-солевые экстракты аллергенов. Рост заболеваемости атопией, вызванной инсектными аллергенами, и отсутствие широкого спектра диагностических и лечебных средств ставит задачу создания панели инсектных препаратов аллергенов, необходимых для своевременной диагностики и специфического лечения аллергических болезней, вызванных сенсibilизацией к синантропным насекомым.

Цель настоящего исследования состояла в разработке технологии получения новых препаратов водно-солевых экстрактов инсектных аллергенов и изучении их физико-химических и иммунобиологических свойств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были приготовлены экстракты аллергенов по методу Соса из десяти следующих насекомых: таракан рыжий (*Blattella germanica*), таракан черный (*Blatta orientalis*), таракан американский (*Periplaneta americana*), таракан пепельный (мраморный) (*Neuphoeta cinerea*), сверчок (*Gryllus grillus*), муха (*Musca domestica*), моль (*Tinea pelionella*), малый мучной хрущак (*Tenebrio molitor*), рисовый долгоносик (*Sitophilus oryzae*), амбарный долгоносик (*Sitophilus granarius*) [6].

Методом Несслера определяли количественное содержание белка в единицах белкового азота (PNU) для полученных препаратов инсектных аллергенов [6].

В опытах анафилаксии изучали сенсibilизирующие свойства полученных аллергенов. В работе использовали 70 морских свинок (3-месячных самцов-альбиносов) весом 250–300 г. Животные предварительно были разделены на 10 групп по 6 в каждой и 10 морских свинок составляли контрольную группу. Для иммунизации морских свинок использовали нарастающие дозы водно-солевого экстракта аллергена с неполным адъювантом Фрейнда. После введения на 21 день разрешающей дозы аллергена реакцию оценивали по выраженности анафилактического шока у морских свинок. Анафилактический индекс вычисляли по формуле Вейгла [7].

Специфическую активность полученных инсектных аллергенов оценивали методом непрямой дегрануляции тучных клеток (НДТК) [6]. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли специфические IgE-антитела в крови больных к спектру полученных аллергенов насекомых (пепельный таракан, черный таракан, рыжий таракан, американский таракан, сверчок, моль, домашняя муха, рисовой долгоносик, амбарный долгоносик, малый мучной хрущак) [6, 8]. Использовали сыворотки крови 20 больных, страдающих атопической бронхиальной астмой с известной бытовой сенсibilизацией (к домашней пыли и клещам домашней пыли) и состоящих на диспансерном учете у врача-аллерголога городской детской поликлиники г. Реутова. Уровень специфических IgE-антител оценивали в условных единицах и классифицировали по классам от 0 до 4-го: 0 класс — до 0,2; 1 класс — 0,201–0,4; 2 класс — 0,401–0,6; 3 класс — 0,601–0,9; 4 класс — выше 0,9 усл. ед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами разработана технология получения экстрактов аллергенов из десяти следующих насекомых: таракан рыжий

(*Blattella germanica*), таракан черный (*Blatta orientalis*), таракан американский (*Periplaneta americana*), таракан пепельный (мраморный) (*Neuphoeta cinerea*), сверчок (*Gryllus grillus*), муха (*Musca domestica*), моль (*Tinea pelionella*), малый мучной хрущак (*Tenebrio molitor*), рисовый долгоносик (*Sitophilus oryzae*), амбарный долгоносик (*Sitophilus granarius*).

Методом Несслера в водно-солевых экстрактах аллергенов определено количественное содержание белкового азота (табл. 1). Наиболее высокое содержание белкового азота было обнаружено в препаратах из моли, рисового долгоносика и пепельного таракана.

Для выявления специфической активности полученных экстрактов использовали метод НДТК.

В тесте НДТК использовали 15 сывороток больных атопической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести с сенсibilизацией к домашней пыли и клещам домашней пыли. Спонтанная дегрануляция тучных клеток не превышала 5%. В качестве контроля определяли дегрануляцию тучных клеток, обработанных полученными инсектными аллергенами. Она составила 5–7%.

Как видно из табл. 2, наиболее выраженная дегрануляция тучных клеток обнаружилась при использовании препара-

Таблица 1. Содержание белка в приготовленных препаратах аллергенов насекомых

Препарат инсектных аллергенов	Содержание белка (PNU)
Пепельный таракан	10 000
Рыжий таракан	5600
Черный таракан	5800
Американский таракан	3500
Сверчок	8300
Малый мучной хрущак	7000
Рисовый долгоносик	14 000
Моль	25 000
Амбарный долгоносик	1400
Домашняя муха	6000

Таблица 2. Оценка активности препаратов аллергенов насекомых в тесте непрямой дегрануляции тучных клеток

Препарат инсектных аллергенов	Дегранулированные тучные клетки (%)
Пепельный таракан	29
Рыжий таракан	45
Черный таракан	48
Американский таракан	37
Сверчок	21
Малый мучной хрущак	25
Рисовый долгоносик	40
Моль	32
Амбарный долгоносик	34
Домашняя муха	44

Таблица 3. Выраженность анафилактического шока у морских свинок в ответ на сенсибилизацию разными видами инсектных аллергенов

Инсектный аллерген	Индекс Вейгла
Пепельный таракан	1,1
Рыжий таракан	1,5
Черный таракан	1
Американский таракан	1
Сверчок	0,6
Малый мучной хрущак	1
Рисовый долгоносик	1,3
Моль	1,3
Амбарный долгоносик	1,1
Домашняя муха	1,1

тов аллергенов черного и рыжего тараканов, рисового долгоносика и мухи.

Сенсибилизирующие свойства полученных препаратов изучали методом анафилаксии на морских свинках, результаты представлены в табл. 3.

В таблице показано, что аллергены из американского таракана, сверчка, малого мучного хрущака имели слабовыраженные сенсибилизирующие свойства (индекс Вейгла 0,6–1), в то время как аллерген из рыжего таракана, моли и рисового долгоносика обладал выраженными сенсибилизирующими свойствами. Для всех других инсектных аллергенов индекс Вейгла колебался в пределах 1–1,3.

Методом ИФА проводили оценку уровня специфических IgE-антител в сыворотках исследуемых больных, используя полученные экстракты инсектных аллергенов. По результатам проведенного ИФА все больные имели полисенсибилизацию разной степени выраженности.

Результаты, представленные в табл. 4, свидетельствуют о том, что около 30% больных имеют сенсибилизацию к препаратам аллергенов рыжего таракана, черного

таракана и моли, а менее 8% больных — к американскому таракану, амбарному долгоносику, малому мучному хрущаку.

Помимо вышеуказанных инсектных аллергенов нами были приготовлены экспериментальные серии водно-солевых экстрактов аллергенов из клопа постельного (*Cimex lectularis*), муравья рыжего домового (*Monomorium pharaonis*), паука домового (*Tegenaria derhami*), комара обыкновенного (*Culex pipiens*). Сенсибилизирующие свойства данных препаратов изучали методом твердофазного ИФА, для чего использовали сыворотки крови 24 больных бронхиальной астмой с бытовой сенсибилизацией. Все больные имели сенсибилизацию к разным видам насекомых, но более 75% больных обладали повышенной чувствительностью к препаратам аллергена клопа и муравья.

Причиной аллергических реакций наиболее часто являются бытовые аллергены, к которым относят домашнюю пыль и клещей домашней пыли. Однако в последнее время приобретают значение и такие источники аллергенов как синантропные членистоногие, обитающие в жилище человека. К ним относятся тараканы, постельные клопы, моль, мухи, комары, муравьи и другие насекомые. Необычайное разнообразие видов насекомых и широкий спектр способов сенсибилизации ставят задачу более подробного изучения их сенсибилизирующих свойств и влияния на здоровье человека [5].

В литературе описываются случаи возникновения аллергических реакций у людей, контактировавших с тараканами, молью, мухой, сверчком, рисовым и амбарным долгоносиками, малым мучным хрущак [4, 5, 9–12]. Установлено, что в теле взрослых особей наиболее выраженной аллергенной активностью обладают ткани головы и груди, а также секрет слюнных желез [14]. Повышенная чувствительность к синантропным членистоногим может проявляться симптомами аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы, и, как правило, имеет круглогодичное течение [4, 5, 9, 11].

Нами были получены водно-солевые экстракты аллергенов из синантропных насекомых. Тестами анафилаксии, непрямым дегрануляции тучных клеток, твердофазным

Таблица 4. Результаты иммуноферментного анализа

Инсектный аллерген	Количество больных				
	0 класс	1 класс	2 класс	3 класс	4 класс
Таракан пепельный	19	–	–	1	–
Рыжий таракан	15	–	3	2	–
Черный таракан	14	3	3	–	–
Американский таракан	18	2	–	–	–
Сверчок	17	1	2	–	–
Малый мучной хрущак	18	1	1	–	–
Рисовый долгоносик	17	2	1	–	–
Моль	15	1	2	2	–
Амбарный долгоносик	18	1	1	–	–
Муха	17	1	2	–	–

ИФА подтверждена их специфическая сенсibilизирующая активность.

Препараты аллергенов рыжего таракана и рисового долгоносика, а также домашней мухи и черного таракана вызывают наибольшую дегрануляцию тучных клеток в тесте НДТК, что указывает на высокую аллергенность приготовленных экстрактов. Более низкий процент дегранулированных тучных клеток отмечается при использовании препаратов аллергенов сверчка, малого мучного хрущака и пепельного таракана. Нами не обнаружена корреляция между содержанием белка в приготовленных препаратах инсектных аллергенов и числом дегранулированных клеток в представленном тесте НДТК, что, вероятно, свидетельствует о том, что не все белки, определяемые в экстрактах, обладают аллергенными свойствами.

Результаты теста анафилаксии с полученными препаратами инсектных аллергенов из рыжего, пепельного, черного и американского тараканов, сверчка, моли, домашней мухи, малого мучного хрущака, амбарного и рисового долгоносиков свидетельствуют о том, что более выраженными сенсibilизирующими свойствами обладают аллергены рыжего таракана, моли и рисового долгоносика, а слабо-выраженными — препараты аллергенов сверчка, американского таракана и малого мучного хрущака. Обнаруженная нами специфическая активность экстрактов инсектных аллергенов отмечена и в работах других авторов [5, 11, 13, 14].

Известно, что тараканы являются не менее мощным алергизирующим фактором для больных бронхиальной астмой, чем клещи домашней пыли [4, 14, 15]. Согласно литературным данным, положительные внутрикожные тесты, кожные реакции с экстрактами разных насекомых регистрируются у больных atopической бронхиаль-

ной астмой в довольно большом проценте случаев [5, 14, 15]. В лаборатории алергодиагностики НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова был проведен ИФА с сыворотками крови 20 детей, страдающих atopической бронхиальной астмой, легкой и средней степени тяжести, состоящих на диспансерном учете у врача-аллерголога городской детской поликлиники г. Реутова. С помощью ИФА мы определили, что около 30% обследуемых детей имеют повышенную чувствительность к препаратам аллергенов рыжего таракана, черного таракана и моли. Возможно, это связано с повсеместной распространенностью в средней полосе России данных насекомых в жилищах человека и наличием высокой степени их перекрестной чувствительности с аллергенами клещей домашней пыли и других насекомых.

Таким образом, нами была разработана технология приготовления новых препаратов инсектных аллергенов и оценены их иммунобиологические свойства; получены водно-солевые экстракты инсектных аллергенов, обладающие специфической активностью, что подтверждено нами в опытах анафилаксии, тесте непрямого дегрануляции тучных клеток, методом твердофазного ИФА. Полученные результаты позволили нам сделать следующие выводы:

1. Наибольшей сенсibilизирующей активностью обладают препараты аллергенов рыжего таракана, черного таракана и моли.
2. Приготовленные нами препараты аллергенов могут быть в дальнейшем включены в диагностическую панель инсектных аллергенов, что позволит более точно выявить у больного вид бытовой сенсibilизации и внести коррективы в схему последующей специфической иммунотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? // Российский алергологический журнал. — 2004. — № 1. — С. 37–41.
2. Краткая медицинская энциклопедия. — М.: Советская энциклопедия, 1994. — Т. 1. — С. 412.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М.: ВНИРО, 1995. — С. 180.
4. Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Аллергия к домашней пыли и внутрижилищные инсектные аллергены // Аллергология. — 1999. — № 4. — С. 11–12.
5. Гущин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым. — М., 2003. — С. 327.
6. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. — М.: Медицина, 1990. — С. 256.
7. Титова С.М. Аллергические реакции и методы реакции анафилаксии. Руководство по иммунологии / Под ред. Вязова О.В., Ходжаева Ш.Х. — М.: Медицина, 1973. — С. 369–375.
8. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Принципы диагностики аллергических заболеваний // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 13–19.

9. Ютина Н.В., Ляпунов А.В., Рылеева И.В. Инсектная аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 92–94.
10. Chapman M.D., Heymann P.W., Sporik R.B. Monitoring allergen exposure in asthma new treatment strategies // Allergy. — 1995. — № 50. — P. 25–29.
11. Platts-Mills T.A.E., Sporik R.B., Chapman M.D., Heymann P.W. The role of indoor allergens in asthma // Allergy. — 1995. — № 50 (Suppl. 22). — P. 5–12.
12. Schroekenstein D.C., Meier-Davis S., Bush R.K. Occupation sensitivity to *Tenebrio molitor* Linnaeus // J. Allergy Clin. Immunol. — 1990. — V. 86. — P. 182–188.
13. Wahl R., Fraedrich J. Occupational allergy to housefly (*Musca domestica*) // Allergy. — 1997. — V. 52. — P. 236–238.
14. Клиническая алергология / Под ред. Хаитова Р.М. — М., 2002. — С. 376–381.
15. Бержец В.М., Петрова Н.С., Барашкина О.Ф. и др. Роль тараканов *Blattella germanica* в развитии atopической бронхиальной астмы // ЖМЭИ. — 2001. — № 4. — С. 43–46.

Оригинальная статья

О.А. Собокарь, А.С. Петрухин

Медицинский центр «Неврон», Владивосток
Российский государственный медицинский университет, Москва

Мониторинг эффективности атомоксетина в коррекции школьной дезадаптации

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ШКОЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ СОСУДИСТЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ. БЫЛА ТАКЖЕ ИЗУЧЕНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АТОМОКСЕТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. АВТОРАМИ ПРОДЕМОНСТРИРОВАНА ЕГО ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ШКОЛЬНАЯ ДЕЗАДАПТАЦИЯ, СИНДРОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

52

Контактная информация:

Собокарь Ольга Александровна,
врач-невролог Медицинского центра
«Неврон»
Адрес: 690078, Владивосток,
ул. Хабаровская, д. 17-1,
тел. 8 (4232) 45-63-38
Статья поступила 08.02.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Согласно международным исследованиям, количество детей с катастрофически ухудшающимся здоровьем, не справляющихся с учебной программой, растет с каждым годом. Оба этих факта соединяются сегодня в явление, называемом школьной дезадаптацией. Школьная дезадаптация — нарушение приспособления личности школьника к условиям обучения. К сожалению, данные статистики свидетельствуют, что лишь 10% школьников в настоящее время можно считать абсолютно здоровыми [1]. Одной из причин школьной дезадаптации и нарушения качества жизни у школьников младших классов является синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), особенно у детей с внутричерепными сосудистыми повреждениями в период новорожденности [2].

Внутричерепные сосудистые повреждения у новорожденных бывают представлены в виде нетравматического повреждения головного мозга гипоксически-ишемической и геморрагической этиологии, но чаще — смешанного характера, клинически проявляющиеся в первые месяцы жизни. Если степень повреждения легкая, то возможно бессимптомное течение данной патологии со случайной диагностикой при проведении нейросонографии, без наличия жалоб. Однако последствия внутричерепных сосудистых повреждений могут проявляться на разных этапах жизни, в частности, на этапе начала обучения в школе, когда ребенок, попадая в новые условия, испытывает умственную, физическую и психологическую нагрузку и значительные трудности в освоении образовательной программы и адаптации в социуме. Как раз в этот момент происходит срыв адаптации, которая была достигнута организмом

O.A. Sobokar', A.S. Petrukhin

«Neuron» medical center, Vladivostok
Russian State Medical University, Moscow

Monitoring of atomoxetine efficiency in correction of the school dysadaptation

IN THE GIVEN ARTICLE, THE AUTHORS HIGHLIGHT THE RESULTS OF THE RESEARCH INTO THE SCHOOL DYSADAPTATION OF THE CHILDREN, WHO HAVE UNDERGONE INTRACRANIAL VASCULAR INJURIES IN NEONATAL PERIOD. RESEARCHERS ALSO STUDIED THE EFFICIENCY OF ATOMOXETINE FOR THE CORRECTION OF THIS PATHOLOGY. THE AUTHORS DEMONSTRATED BOTH ITS HIGH EFFICIENCY AND GOOD TOLERANCE AND SAFETY IN THE EVENT OF THE ATTENTION-DEFICIENCY AND HYPERACTIVITY DISORDER.

KEY WORDS: SCHOOL DYSADAPTATION, ATTENTION-DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER, TREATMENT, CHILDREN.

ребенка до поступления в школу. Возникает самая разнообразная клиника последствий внутричерепных сосудистых повреждений: неврозы, головные боли, вегетативные дисфункции, симптоматические эпилепсии и наиболее частый вариант последствий — СДВГ.

Для коррекции СДВГ принято использовать препараты различных групп: ноотропы, биостимуляторы, седативные, нейролептики, витамины (как в виде монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения). Однако, достаточной эффективности не отмечается, так как ни один из традиционно применяемых препаратов не влияет на основной механизм патогенеза СДВГ [3, 4].

По данным зарубежных авторов, новым эффективным препаратом, специально разработанным для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, является атомоксетин гидрохлорид (Страттера, Элли Лилли), не относящийся к числу психостимуляторов ЦНС. Основным механизмом действия препарата связан с блокадой обратного захвата норадреналина, что сопровождается увеличением содержания последнего в синаптической щели и приводит к ослаблению проявлений гиперактивности и дефицита внимания [5–7].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности атомоксетина гидрохлорида в коррекции школьной дезадаптации и СДВГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 560 детей младшего школьного возраста двух общеобразовательных школ. Для оценки качества жизни использовалась методика Джеймса Варни (США) 2001 г., в русской версии — PedsQL tm 4.0 Generic Core Scales для детей 8–12 лет, включающая набор тестов для выявления школьной дезадаптации: оценки физических возможностей, эмоционального фона, социальной активности, уровня успеваемости. А также тесты Quantification of neurological Deficits in Research and Practice, Harald Masur, Germany, K. Papke, S. Althoff и C. Oberwittler, Thieme Stuttgart, New York. Применялись также шкала мини-оценки ментального состояния, экспертная шкала оценки поведения (EFBRS), шкала оценки настроения.

Преимущество вопросников заключается в достоверных психометрических качествах — надежности, чувствительности, валидности, а также доступности понимания как для родителей, так и для детей.

Применялись следующие методы исследования:

- анамнестический (сбор анамнеза у матери о течении беременности, родов, раннем развитии ребенка, перенесенных заболеваниях, наследственной отягощенности);
- клиничко-неврологический (наличие жалоб неврологического характера, очаговая неврологическая симптоматика);
- нейрофизиологический (нейросонография в периоде новорожденности, электроэнцефалография, ЭЭГ);
- нейропсихологический (проведение нейропсихологических тестов для оценки моторной функции, памяти, астении; до начала фармакологического лечения, в процессе лечения, по окончании терапии).

Контрольное клиничко-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование проводилось перед началом лечения, через 1 мес, через 3 мес после начала исследования.

Фармакологическая коррекция синдрома дефицита внимания и гиперактивности проводилась препаратом атомоксетин (Страттера) детям только первой основной группы, состоящей из 28 школьников. Стартовая доза сос-

тавила 10 мг, независимо от массы ребенка, титрование дозы проводилось с интервалом в 7 дней, и далее доза рассчитывалась по схеме 1,2–1,8 мг/кг/сут, максимальная доза составила 40 мг/сут. Контроль эффективности терапии осуществлялся трижды: перед началом лечения, через 1 мес и в конце исследования — через 3 мес.

Во второй основной группе лекарственные средства не назначались.

В обеих группах проводилась психолого-педагогическая коррекция. Использовались клиничко-неврологические, нейрофизиологические и нейропсихологические методики контроля эффективности. Достоверность оценивалась по среднестатистическим величинам, критерию Стьюдента.

В ходе исследования было выявлено 116 детей с СДВГ, в анамнезе которых были указания на внутричерепные сосудистые нарушения в период новорожденности.

Исследуемые были разделены на 3 группы: две основные и одна контрольная. Первую составили 28 детей (22 мальчика и 6 девочек). Данная группа пациентов перенесла в период новорожденности внутричерепные геморрагические повреждения: 16 мальчиков — внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени, 6 мальчиков — ВЖК II степени, 3 девочки — ВЖК I степени, 3 девочки — ВЖК II степени.

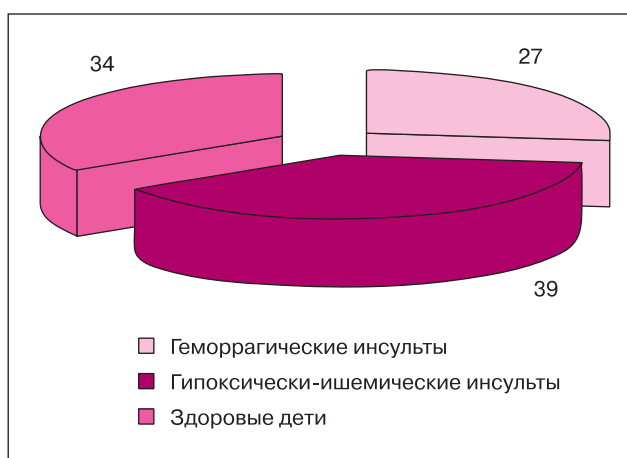
Вторую группу образовали 47 детей (29 мальчиков и 18 девочек) с гипоксически-ишемическими повреждениями головного мозга, из них 19 мальчиков — с церебральной ишемией I степени, 10 мальчиков — II степени, 10 девочек — с церебральной ишемией I степени, 8 девочек — II степени.

Третью, контрольную, группу составил 41 здоровый ребенок (21 мальчик и 20 девочек) (рис. 1).

Для девочек основной группы (с СДВГ) оказалось характерным снижение моторной активности и сложности в общении со сверстниками при высоких уровнях восприятия информации. У мальчиков на этом этапе развития при нормальных показателях физической активности были отмечены дефекты восприятия новой информации и, как следствие, снижение успеваемости. Для детей с внутричерепными сосудистыми повреждениями в анамнезе характерна диссоциация всех показателей между мальчиками и девочками.

До начала лечения в первой и второй группе детей с СДВГ показатели мало чем отличались друг от друга. Имеющиеся в анамнезе указания на геморрагические сосудистые повреждения выявляли «мягкую» неврологическую симп-

Рис. 1. Характеристика обследуемых детей, %



томатику в виде легких изменений со стороны черепно-мозговых нервов. У детей, перенесших в период новорожденности гипоксически-ишемические повреждения головного мозга, неврологический дефицит был представлен нарушениями со стороны черепно-мозговых нервов и анизорефлексией.

Результаты ЭЭГ: наличие несформированного основного коркового ритма, появление патологической активности в виде острых и медленных волн при проведении функциональных проб, включающих реакции активации, фотостимуляции, гипервентиляции. Причем у детей с гипоксически-ишемическими повреждениями в анамнезе присутствовали патологические паттерны в виде тета и дельта волн регионарного характера, преимущественно в центральных отведениях. Показатели нейропсихологического исследования характеризуются у мальчиков достоверно высоким уровнем гиперактивности и высокими показателями астении. Для данной группы детей значимыми явились выраженные трудности в обучении при отсутствии явных сложностей в общении. У девочек, напротив, при нормальной моторной активности отмечались трудности в общении, они испытывали страх при ответах у доски, избирательно воспринимали сверстников, при этом уровень успеваемости оценивался как средний, со сниженной мотивацией на успех и достижение поставленной цели. При оценке нейропсихологических тестов родителей при сравнении детей первой группы среди мальчиков и девочек преобладали показатели умеренной гиперактивности. Частота случаев с эмоциональной лабильностью превалировала у девочек, в то время как у мальчиков выявлялся дефект социальной активности при высоких показателях трудности обучения (рис. 2–4).

Через 1 мес после начала лечения уменьшились симптомы СДВГ, причем изначально симптомы гиперактивности преобладали у детей первой группы, а дефицита внимания — во второй группе. Более быстрому регрессу подвергались симптомы гиперактивности. Дефицит внимания также стал несколько меньше. Отчетливо уменьшились симптомы со стороны черепно-мозговых нервов (в большей степени у детей второй группы, перенесших гипоксически-ишемические сосудистые повреждения), выраженность симптомов со стороны вегетативной нервной системы, анизорефлексия. Показатели ЭЭГ зарегистрировали уменьшение представленности тета и дельта ритмов,

Рис. 2. Показатели сравнения симптомов СДВГ до лечения у детей I и II групп, %

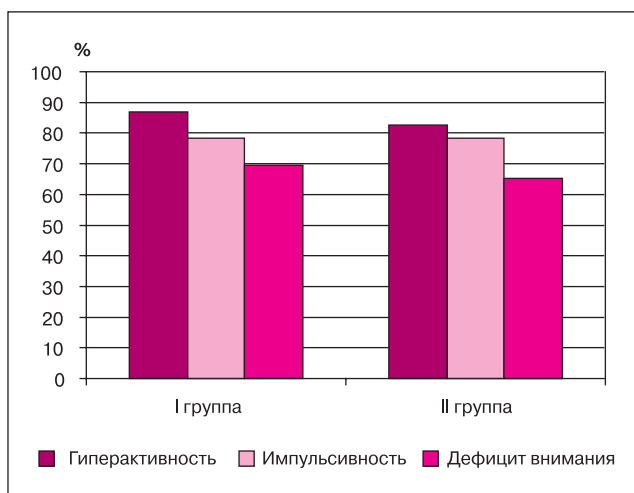
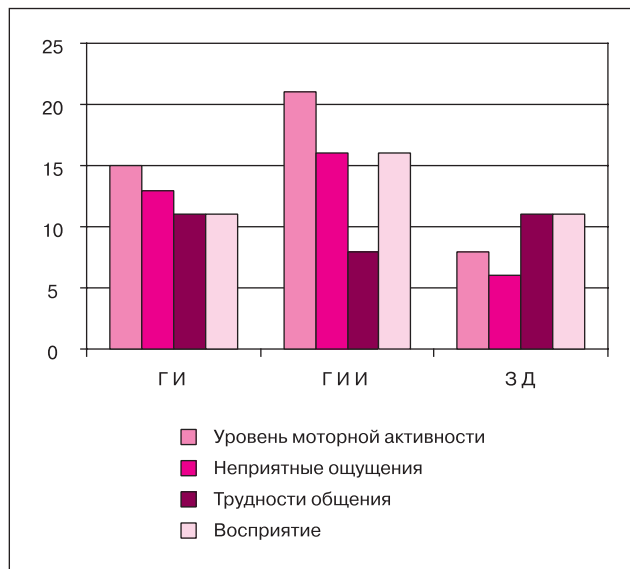


Рис. 3. Показатели качества жизни детей различных групп в баллах



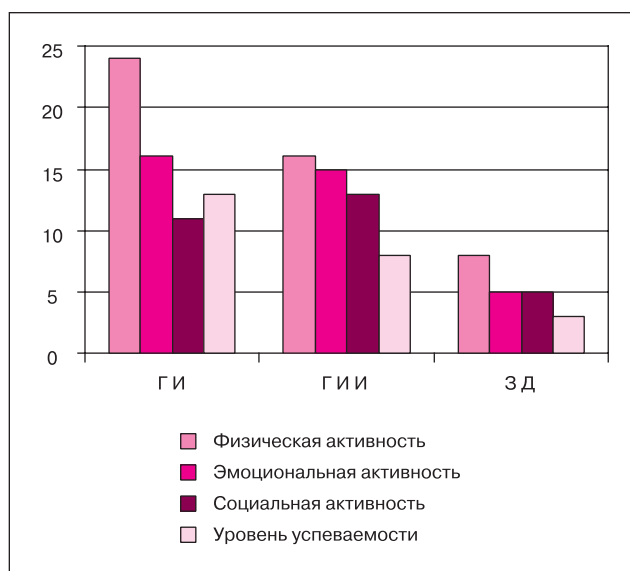
Примечание:

ГИ — геморрагический инсульт;

ГИИ — гипоксически-ишемический инсульт;

ЗД — здоровые дети.

Рис. 4. Качество жизни детей, по мнению родителей, баллы



Примечание:

ГИ — геморрагический инсульт;

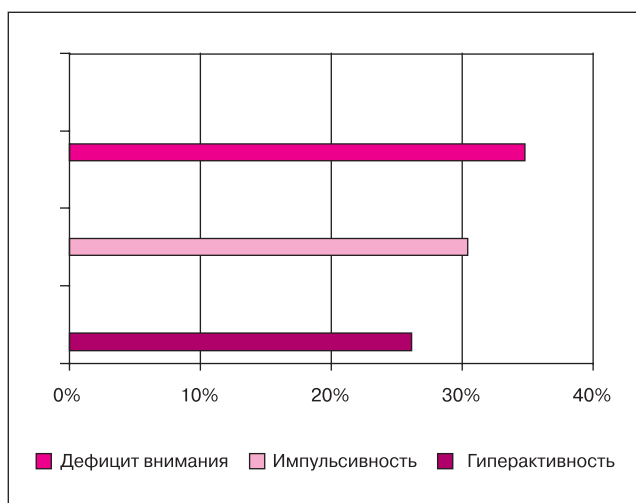
ГИИ — гипоксически-ишемический инсульт;

ЗД — здоровые дети.

улучшились показатели зрелости головного мозга. Пациенты более адекватно реагировали на функциональные пробы, проводимые во время ЭЭГ исследования. Отмечалась отчетливая реакция активации, адекватный ответ на проведение гипервентиляции.

Результаты нейропсихологических тестов показали отчетливое улучшение показателей: уменьшилась гиперактивность, эмоциональная лабильность, однако сохранилось незначительное нарушение социальной адаптации и трудности обучения (рис. 5).

Рис. 5. Показатели симптомов СДВГ в основной группе после лечения, %



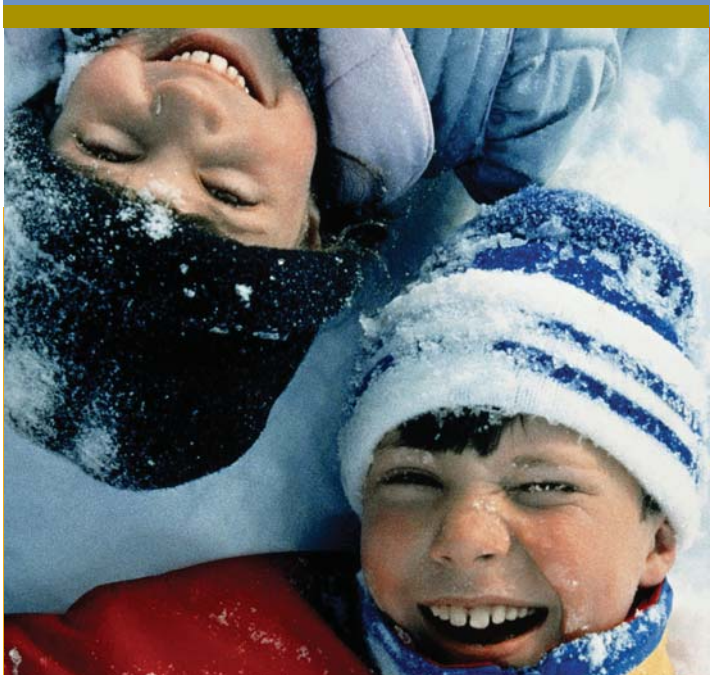
В конце исследования (через 3 мес) симптомы СДВГ практически не выявлялись. Сохранялась легкая симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов, легкая анизорефлексия. Показатели ЭЭГ свидетельствовали о наличии зрелости головного мозга у большинства пациентов, патологические ритмы практически не выявлялись. Ответ

на проведение функциональных проб был адекватным. Результаты нейропсихологических тестов продемонстрировали отчетливую положительную динамику во всех группах показателей, в том числе улучшение школьной успеваемости, социальной адаптации (рис. 6).

Оценка эффективности лечения атомоксетином показала, что у большинства исследуемых пациентов положительный результат от лечения был близким к установленному и достигал 72%. В исследовании были соблюдены основные принципы фармакотерапии в педиатрии: монотерапия и минимальные терапевтические дозы. Стартовая доза атомоксетина составляла 10 мг в сут, далее увеличивалась еженедельно до 18, 25 и 40 мг соответственно. Сравнительный анализ показателей свидетельствует о значительном уменьшении клинических проявлений СДВГ, улучшении когнитивных функций. Полный курс лечения завершили 25 детей из 28, у двух детей отмечались нарушения со стороны ЖКТ и цефалгический синдром, что послужило причиной отмены препарата. Нами наблюдался пациент 7 лет, у которого при увеличении дозы препарата до 25 мг в сут родители отметили трудности при засыпании и выраженные симптомы психомоторных автоматизмов во сне длительностью до 10 мин. Данные изменения сохранялись в течение недели и имели тенденцию к нарастанию, после чего родители отменили лечение самостоятельно.

По данным клинко-нейрофизиологических и нейропсихологических обследований у детей, завершивших экспериментальный курс атомоксетином, отмечена положительная

Новая эра в лечении Синдрома Дефицита Внимания с Гиперактивностью у детей



Почему препарат Страттера® рекомендован в европейских и международных стандартах лечения СДВГ?^{1,2}

СТРАТТЕРА®

- Имеет благоприятный профиль переносимости и высокую безопасность²⁻⁵
- Воздействует на патогенетический механизм развития СДВГ: дефицит ключевых нейромедиаторов в структурах головного мозга⁶
- Воздействует на все симптомы заболевания, которые могут проявляться как в школе, так и дома⁷⁻⁹
- Повышает эмоциональную стабильность и улучшает самооценку пациента^{10,11}
- Проводит к длительному и стабильному улучшению состояния^{10,12}

1. IMS Market Dynamics.TM Custom Solutions, 2005. 2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, International Guidelines Center, www.guidelinescenter.com, version 2.0.2004. 3. Taylor E. Syndromes of attention deficit and overactivity. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L (Eds). Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 285-307. 4. Kelsey D, et al. Pediatrics July 2004; 114(1): E1-8. 5. Strattera Summary of Product Characteristics, Lilly, September 2005. 6. Bynaster FP, et al. Neuropsychopharmacology 2002; 27(5): 699-711. 7. Michelson D, et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1896-1901. 8. Du Paul GJ, Power TJ, Reid RADHD ratings scales: checklists, norms and clinical. 9. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat Rev Neurosci 2002; 3: 617-27. 10. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. J Neurosci 1998; 18: 5901-7. 11. Todd RD, Bortner KN. Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? Biol Psychiatry 2001; 50: 151-6.

СТРАТТЕРА®
АТОМОКСЕТИН

Счастлиное детство, уверенное будущее

Рис. 6. Сравнительные показатели симптомов СДВГ у детей I и II групп после лечения

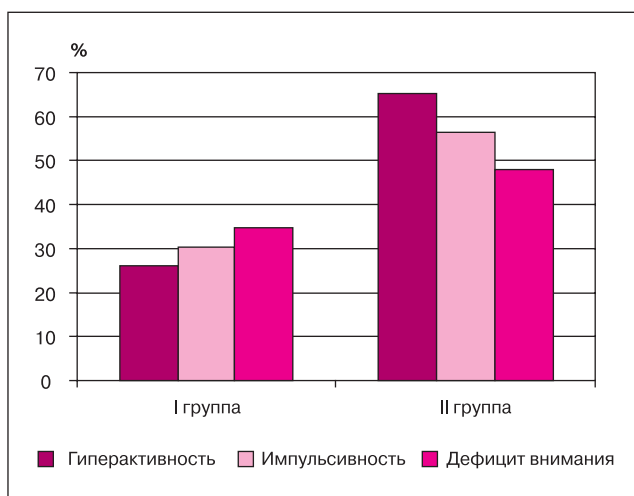
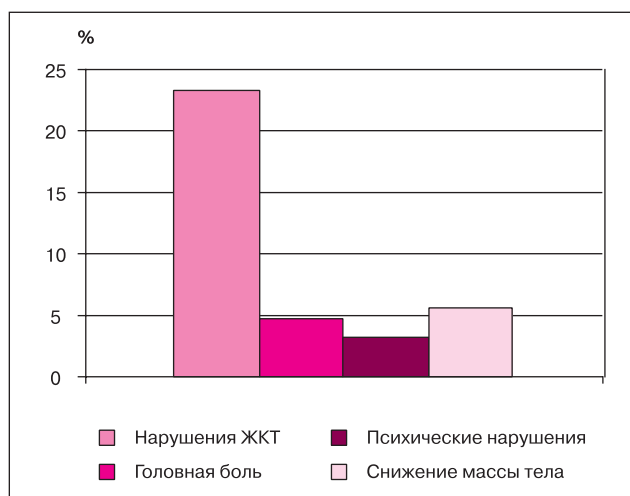


Рис. 7. График переносимости атомоксетина, %

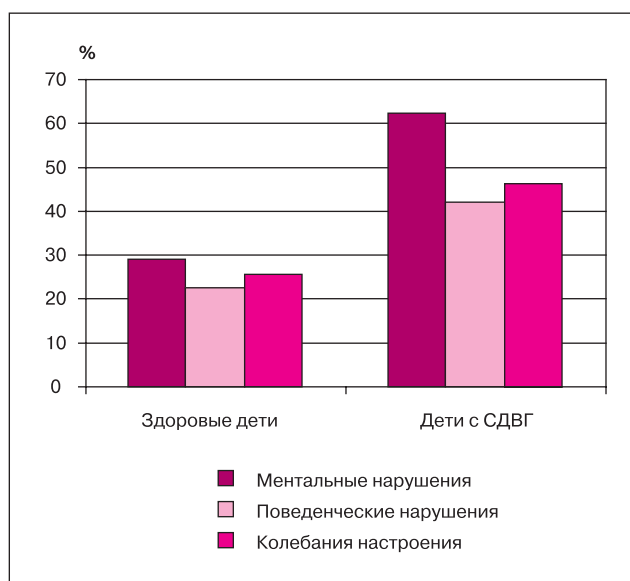


динамика по всем показателям: упорядочилось поведение, увеличилась концентрация внимания, уменьшились гиперактивность, импульсивность, улучшилась когнитивная деятельность, зрительная память, как следствие, повысилась школьная успеваемость. По данным нейропсихологических тестов, показатели достигали нормы или незначительно отличались от нормальных. На ЭЭГ отмечено улучшение:

- формирование бета ритма в лобных отведениях;
- уменьшение индекса отношения тета и бета ритма в лобных отведениях и бета ритма к альфа — в центральных;
- исчезновение или уменьшение представленности патологических паттернов в виде медленно волновой тета и дельта активности;
- нормализация реакции при проведении функциональных проб (рис. 7–8).

В целом атомоксетин хорошо переносился детьми и не влиял на основные физиологические функции организма. Побочные явления не превышали допустимых норм. Таким образом, атомоксетин эффективен у большинства пациентов с СДВГ (72 %), особенно у детей с гипоксическими нарушениями центральной нервной системы в период новорожденности.

Рис. 8. Оценка качества жизни детей с СДВГ, получавших лечение атомоксетином, и здоровых детей, %



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: этиология, патогенез, клиника, течение, прогноз, терапия, организация помощи (Доклад экспертной комиссии по СДВГ) // Русский журнал детской неврологии. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 3–21.
2. Монаева Г.Б., Лютова-Робертс Е.К., Чутко Л.С. Гиперактивные дети: психолого-педагогическая помощь. Монография. — С-Пб.: Речь, 2007. — С. 186.
3. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. — С-Пб.: ЗАО «ХОКА», 2007.
4. Полунина А.Г., Давыдов Д.М., Брюн Е.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и антисоциальное поведение у детей // Русский журнал детской неврологии. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 22–30.
5. Michelson D., Allen A.J., Busner J. et al. Применение атомоксетина в режиме однократного приема в день для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков // Русский журнал детской неврологии. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 31–34.
6. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Фармакологическое действие нового препарата для лечения с СДВГ — атомоксетина: результаты доклинических исследований // Русский журнал детской неврологии. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 35–41.
7. Michelson D., Faries D., Wernicke J. et al. Эффективность и безопасность атомоксетина при лечении детей и подростков, страдающих СДВГ // Русский журнал детской неврологии. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 42–47.

Оригинальная статья

Д.К. Фомин¹, Т.В. Лепаева², Е.Г. Агапов², С.П. Яцык³, А.В. Рябцева³, А.А. Назаров¹, О.А. Борисова¹¹ Российский научный центр рентгенодиагностики Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий³ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

К вопросу о выборе радиофармпрепарата для динамической сцинтиграфии почек с функциональными пробами

АВТОРЫ СТАТЬИ ВЫПОЛНИЛИ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЦИНТИГРАФИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ. БЫЛА ВЫПОЛНЕНА ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ С МИКЦИОННОЙ И ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ, ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ КАЧЕСТВА СЦИНТИГРАММ МЕТОДОМ ЭКСПЕРТНЫХ ОЦЕНОК. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО НАИЛУЧШИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СОБИРАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК И МОЧЕТОЧНИКОВ ОБЕСПЕЧИВАЮТСЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ТУБУЛОТРОПНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ, А ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ — ГЛОМЕРУЛОТРОПНОЙ МЕТКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС, СЕКРЕТОРНАЯ, ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК, ДИНАМИЧЕСКАЯ НЕФРОСЦИНТИГРАФИЯ, РАДИОНУКЛИДНАЯ ЦИСТОГРАФИЯ.

57

Контактная информация:

Фомин Дмитрий Кириллович,
кандидат медицинских наук,
руководитель отдела радиационной
медицины Российского научного
центра рентгенодиагностики
Адрес: 117997, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 86,
тел. (495) 333-92-30
Статья поступила 09.06.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Основными радиофармпрепаратами, широко используемыми в клинической практике, являются меченые короткоживущим Тс-99м производные диэтилен-триаминпентаацетата (ДТПА), а также меченый йодом — Йод-123 гиппурат. Кроме того, повышенные требования к информативности радионуклидных исследований мочевыводящих путей обусловили необходимость в проведении дополнительных функциональных тестов, таких как ортостатическая и микционная пробы. В то же время в отечественной литературе отсутствуют рекомендации по выбору типа радиофармпрепарата для визуализации почек и мочевыводящих путей, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилось сравнение качества сцинтиграмм на различных этапах комплексной динамической сцинтиграфии мочевыводящих путей, полученных с использованием различных типов радиофармпрепаратов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для изучения возможностей исследования функции почек и оттока по мочевыводящим путям была отобрана группа из 60 детей в возрасте от 3 до 12 лет и 20 взрослых пациентов, которым по поводу рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей по назначению лечащих нефрологов ежегодно в лаборатории

**D.K. Fomin¹, T.V. Lepaeva², Ye.G. Agapov², S.P. Yatsyk³,
A.V. Ryabceva³, A.A. Nazarov¹, O.A. Borisova¹**

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear
Medicine, Federal Agency for Hightech Medical Aid

² Moscow Scientific Research Institute of Pediatrics and
Children's Surgery of Rosmedtehnology

³ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

To the question on the choice of radiotracer for the dynamic nephroscintigraphy with functional tests

THE COMPARISON OF QUALITY OF THE IMAGES AT VARIOUS STAGES COMPLEX DYNAMIC NEPHROSCINTIGRAPHY OF THE URINARY TRACT RECEIVED WITH USE OF VARIOUS TYPES OF RADIOTRACERS. TO ALL PATIENTS HAS BEEN EXECUTED DYNAMIC NEPHROSCINTIGRAPHY WITH ORTHOSTATIC SIGN AND INDIRECT RADIONUCLIDE CYSTOGRAPHY, ALSO THE ANALYSIS OF QUALITY OF IMAGES IS LEAD BY A METHOD OF EXPERT ESTIMATIONS. IT WAS ESTABLISHED, THAT THE BEST OPPORTUNITIES OF A VISUAL ESTIMATION OF A CONDITION OF COLLECTIVE SYSTEM OF KIDNEYS AND URETERS ARE PROVIDED WITH APPLICATION TUBULAR RADIOTRACERS, AND FOR AN ESTIMATION PARENCHYMATOUS PHASES OF RESEARCH — GLOMERULAR TRACERS.

KEY WORDS: VESICoureteral REFLUX, SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS, EXCRETORY FUNCTION OF KIDNEYS, DYNAMIC SCINTIGRAPHY, RADIONUCLIDE CYSTOGRAPHY.

радиоизотопной диагностики Российского научного центра рентгенорадиологии производилась динамическая сцинтиграфия почек с Пентатех 99mTc.

Протокол исследований традиционно включал в себя радионуклидную ангиографию (60 кадров по 1 сек) и реносцинтиграфию (40 кадров по 30 сек) в положении лежа с записью в матрицу 64×64. Далее пациенту в течение 30 мин предписывалась умеренная физическая нагрузка и предлагалось употреблять внутрь жидкость (любой приемлемый для пациента напиток) до появления интенсивного позыва на мочеиспускание. После этого производилась регистрация 1 кадра длительностью в 1 мин для оценки эффективности опорожнения собирательной системы почек. После появления у пациента желания опорожнить мочевой пузырь производилась динамическая сцинтиграфия таза и поясничной области в положении пациента сидя на судне в состоянии покоя, при натуживании, мочеиспускании и в течение 2-х мин после микции с теми же параметрами регистрации изображения и длительностью серийной сцинтиграммы в 1 сек.

Для исследования были отобраны пациенты, у которых на протяжении двух последовательно выполненных исследований не было отмечено существенных различий в функциональном состоянии почек и внепочечного оттока. Дети были объединены в три подгруппы от 3 до 7 лет, от 7 до 12 лет и старше 12 лет — по 20 больных в каждой подгруппе. На первом этапе сцинтиграфия почек выполнялась с радиофармпрепаратом Пентатех 99mTc (ДТПА), при последующем обращении пациента на следующий год — с меченым Пентатех 99mTc (метилглицерин) (оба препарата производятся ООО «Диамед», Россия) и на завершающем этапе — с Йод-123 (производство ФГУП «Завод Медрадиофармпрепарат», Россия). Активность вводимого радиофармпрепарата рассчитывалась согласно рекомендациям сборника стандартизированных методик радиоизотопной диагностики, основанных в основном на различии в весе взрослого и ребенка [1]. Все исследования выполнены на однофотонном эмиссионном томографе «Миллениум МПР» фирмы «GE» (США).

Качество сцинтиграмм анализировали три независимых врача-радиолога с опытом выполнения не менее 1000 радионуклидных исследований почек, которым предлагалось оценить качество изображения от 0 до 100%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включение радиофармпрепарата в почку на паренхиматозной фазе. Участвующим в исследовании врачам-радиологам предлагалось оценить в процентах (от 0 до 100) форму, размеры, контуры почек, а также наличие грубых очаговых изменений в почечной паренхиме на 3 минуте после инъекции радиофармпрепарата (РФП). Результаты этого анализа приведены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, наиболее высокую оценку у экспертов в целом получили результаты сцинтиграфии с Tc-99m ДТПА и в целом наименьшую — при ис-

пользовании меченого метилглицерина. Этот факт можно объяснить менее быстрым выведением гломерулотропного агента из почечной паренхимы, вследствие чего на 3 минуте исследования практически не происходит выведение РФП в мочеточники, в то время как существенная часть «канальцевых» препаратов к этому времени покидает почку.

Возможность визуализации включения РФП в мочевыводящих путях изучалась на сцинтиграммах, полученных в экскреторную фазу исследования. Специалистам, участвующим в экспертной оценке, предлагали оценить возможность визуализации отдельных элементов собирательной системы, дифференцировать собирательную систему от паренхимы, визуализировать мочеточники, а также определить возможность выявления таких явлений, как неравномерность опорожнения собирательной системы, внутрипочечный рефлюкс и пассивный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, определить время начала контрастирования собирательной системы. Обобщенные экспертные заключения по данному разделу представлены в табл. 2.

Как следует из данных, представленных в таблице, применение тубулотропных РФП не вызывало нареканий у всех экспертов. Обращает на себя внимание устойчивое увеличение времени начала контрастирования собирательной системы почек у детей раннего возраста при использовании всех типов РФП. На наш взгляд, этот факт может быть обусловлен малыми размерами собирательной системы в этом возрасте и неизбежными при этом искажениями, связанными с наличием комптоновского рассеивания.

Как следует из представленных данных, наихудшие объективные показатели качества изображения получены при использовании Пентатех 99mTc. На наш взгляд это объясняется перераспределением данного РФП из кровотока в межклеточное пространство, а также более медленным выведением метки из паренхимы почки.

Возможность визуализации собирательной системы почек на отсроченных сцинтиграммах (после выполнения ортостатической пробы) была изучена нами в тех наблюдениях, когда в проекции почек определялась активность, превышающая фоновые значения. Единственной задачей, поставленной перед экспертами, была возможность дифференцировать паренхиму от собирательной системы. Результаты этого теста представлены в табл. 3.

Из представленных в таблице данных следует, что наилучшими, с точки зрения удобства чтения, были признаны сцинтиграммы, полученные с использованием производных метилглицерина. Менее читаемыми оказались результаты исследования с Йод-123-гиппуратом. И наконец, наихудшими оказались изображения, полученные с использованием Пентатех 99mTc: как за счет большей фоновой активности мягких тканей, так и из-за большей фиксации РФП паренхимой почек (по-видимому, вследствие перераспределения РФП из межклеточного пространства в кровоток и, соответственно, в почки).

Наиболее сложной задачей, стоящей перед нами на данном этапе исследования, была **оценка возможности визуализации**

Таблица 1. Результаты экспертных оценок изображения почек на паренхиматозной фазе динамической сцинтиграфии с различными нефротропными РФП

Возрастные группы	Вид РФП и качество визуализации почек		
	Пентатех 99mTc	Пентатех 99mTc	Йод-123-гиппурат
3–7 лет	95%	66%	60%
8–12 лет	80%	65%	62%
13–18 лет	85%	50%	52%
Старше 18 лет	80%	50%	42%

Таблица 2. Результаты экспертных оценок изображения мочевыводящих путей на экскреторной фазе динамической сцинтиграфии с различными нефротропными РФП

Возрастные группы	Вид РФП и цифровые показатели качества изображения					
	Пентатех 99mTc		Пентатех 99mTc		Йод-123-гиппурат	
	КВ*	Т ЧЛС**	КВ*	Т ЧЛС**	КВ*	Т ЧЛС**
3–7 лет	50%	11	100%	6,2	100%	6,0
8–12 лет	70%	9,7	100%	4,3	100%	4,1
13–18 лет	70%	7,7	100%	4,0	100%	3,8
Старше 18 лет	56%	8,7	100%	3,6	100%	4,0

Примечание:

* КВ — качество визуализации по оценкам экспертов (в %);

** Т ЧЛС — время начала контрастирования собирательной системы.

Таблица 3. Экспертная оценка качества изображения на отсроченных (30 мин после окончания основной фазы исследования) сцинтиграммах в зависимости от типа использованного РФП

Возрастные группы	Вид РФП и качество визуализации почек		
	Пентатех 99mTc	Пентатех 99mTc	Йод-123-гиппурат
3–7 лет (n = 5)	25%	100%	85%
8–12 лет (n = 4)	34%	80%	80%
13–18 лет (n = 7)	40%	80%	80%
Старше 18 лет (n = 12)	50%	80%	70%

Таблица 4. Возможности визуализации мочеточников с использованием различных типов нефротропных РФП (32 контрастированных мочеточника у 27 больных)

Показатели качества визуализации	Вид РФП		
	Пентатех 99mTc	Пентатех 99mTc	Йод-123-гиппурат
Экспертная оценка	12,5%	100%	93,75%

зации мочеточников при выполнении микционной пробы. Это было связано с небольшим количеством пациентов, у которых наличие рефлюкса было верифицировано результатами рентгеноконтрастной цистографии (n = 7). В связи с этим мы подвергли анализу все случаи визуализации метки в мочеточниках вне зависимости от пути ее поступления — физиологического либо ретроградного, поскольку на данном этапе принципиально важной была не собственно диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса, а изучение физических предпосылок его распознавания на сцинтиграммах. Частота и качество визуализации мочеточников экспертами (без разделения по возрасту в связи с небольшим количеством наблюдений) представлена в табл. 4.

Как следует из данных, приведенных в таблице, тубулотропные РФП обеспечивали весьма эффективную визуализацию небольших активностей в мочеточниках, в то время как Тс-99м ДТПА показал себя практически непригодным для этих целей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. — Обнинск, 1987. — С. 324.
2. Grbac-Ivanković S., Smokvina A., Girotto N. et al. Initial presentation of scintigraphic changes during the first episode of acute pyelonephritis in children: simultaneous evaluation with MAG3 and DMSA // Nuklearmedizin. — 2007. — V. 46, № 4. — P. 129–134.

Суммируя вышеизложенное, хотелось бы отметить следующие обстоятельства. Тс-99м ДТПА обнаружил вполне удовлетворительные объективные показатели на паренхиматозной фазе комплексного динамического исследования почек. Как следует из приведенных данных, Пентатех 99mTc не обеспечивает приемлемой визуализации в основной части комплексного исследования почек — на фазе изучения уродинамики и диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса. Пентатех 99mTc и Йод-123-гиппурат при использовании их в детском возрасте обеспечивают практически сопоставимое качество изображения. Согласно полученным данным, у лиц старшего возраста более информативным препаратом является Пентатех 99mTc, обеспечивающий лучшую контрастность и яркость изображения.

Таким образом, с учетом наибольшей значимости результатов исследования экскреторной фазы динамической сцинтиграфии, а также отсроченных функциональных проб оптимальным является применение тубулотропных радиофармпрепаратов.

3. Domingues F.C., Fujikawa G.Y., Decker H. et al. Comparison of relative renal function measured with either 99mTc-DTPA or 99mTc-EC dynamic scintigraphies with that measured with 99mTc-DMSA static scintigraphy // Int. Braz. J. Urol. — 2006. — V. 32, № 4. — P. 405–406.

Оригинальная статья

Л.Т. Фаизова, В.В. Алатырцев, Г.Ф. Гордеева, И.В. Дьяченко, Э. Жаргал, М.И. Баканов,
М.Я. Студеникин, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гомоцистеин и функциональное состояние почек у детей с нефротическим синдромом

ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О КОНЦЕНТРАЦИИ ГОМОЦИСТЕИНА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. УСТАНОВЛЕНА ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПРИЧЕМ СТЕПЕНЬ ПОВЫШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОМОЦИСТЕИНА В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ СВЯЗАНА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПОЧЕК, А НЕ С АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБСУЖДАЕТСЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГОМОЦИСТЕИН, НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением нефрологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-04-49
Статья поступила 03.03.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

60

Распространенность прогрессирующих хронических болезней почек в настоящее время неуклонно возрастает, соответственно, увеличивается число больных с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Необходимо отметить, что среди этих пациентов наблюдается резкое увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, которую выявляют даже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), причем по мере нарастания выраженности почечной недостаточности она прогрессирует [1, 2]. Хорошо известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, метаболический синдром, одновременно являются важными предикторами развития и прогрессирования почечной недостаточности. Наряду с известными и уже достаточно хорошо изученными факторами риска важное нарушение имеет гипергомоцистеинемия (ГГЦ), развивающаяся вследствие нарушений метаболизма аминокислоты гомоцистеина (ГЦ). Общеизвестно, что ГГЦ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [3]. Распространенность ГГЦ у пациентов с хронической болезнью почек в несколько раз превышает общепопуляционную уже при начальной дисфункции почек, а концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня у лиц с выраженными нарушениями функционального состояния органа, в особенности у больных, получающих заместительную почечную терапию [4]. Особенно важно, что ГГЦ считают изменяемым фактором риска: уровень ГЦ поддается медикаментозной коррекции (фолиевая кислота, витамины В₆ и В₁₂) [5, 6]. Не меньший интерес представляют научные исследования, посвященные изучению роли ГЦ как нефротоксического фактора. Показано, что ГГЦ представляет собой независимый предвестник развития микроальбуминурии [7].

L.T. Fayzova, V.V. Alatyrtsev, G.F. Gordeyeva,
I.V. D'iachenko, E. Jargal, M.I. Bakanov,
M.Ya. Studenikin, A.N. Tsygin

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

Homocysteine and kidney's functional status of the children with the nephrotic syndrome

THE AUTHORS PRESENTED THE DATA ON THE HOMOCYSTEINE SERUM CONCENTRATION IN THE CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME. THEY ESTABLISHED THE HIGH RATE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE NEPHROTIC SYNDROME, BUT THE DEGREE OF THE HOMOCYSTEINE CONCENTRATION INCREASE IS LARGELY DUE TO THE KIDNEY'S FUNCTIONAL STATUS RATHER THAN THE ACTIVITY OF THE DISEASE. THEY ALSO DISCUSS THE PATHOGENETIC ROLE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN THE EVENT OF THE CHRONIC NEPHROTIC PATHOLOGY.

KEY WORDS: HOMOCYSTEINE, NEPHROTIC SYNDROME, CHILDREN.

Результаты исследования, проведенного у европейских жителей в возрасте от 50 до 75 лет, указывают, что ГЦ представляет собой не только фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при почечной недостаточности, но может инициировать повреждение почечной ткани и способствовать его прогрессированию [8].

ГЦ — серосодержащая аминокислота, продукт промежуточного превращения метионина в цистеин (с пищей она не поступает), участвующая в реакциях транссульфирования и реметилирования. ГЦ способен оказывать токсическое действие на клетки организма. Выделяют четыре основных механизма токсического действия ГЦ на клетки.

- ♦ Аутоокисление ГЦ с высвобождением активных форм кислорода, вызывающих оксидантный стресс, перекисное окисление липидов, образование пенных клеток, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что в итоге приводит к атеросклеротическим изменениям.

- ♦ Образование S-аденозилгомоцистеина вследствие гипометилирования, с чем связано нарушение G1 фазы клеточного цикла (нарушение деления и роста клетки). Гипометилирование может привести к развитию злокачественных новообразований, атеросклероза, демиелинизации ЦНС.

- ♦ Нитрозилирование ГЦ при связывании с оксидом азота, что способствует непрерывному потреблению NO и эндотелиальной дисфункции.

- ♦ N- и S-гомоцистеинилирование белков, вызывающее инактивацию ряда ферментов. Установлено, что N-гомоцистеинилированию могут подвергаться многие белки сыворотки крови — альбумин, гемоглобин, γ -глобулины, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), α_1 -антитрипсин, трансферин, фибриноген. Это вызывает ряд патологических процессов, в том числе инициацию аутоиммунных реакций, повреждение эндоплазматического ретикула, дисрегуляцию биосинтеза липидов, апоптоз, воспаление [4].

Существуют два основных механизма регуляции уровня ГЦ в крови — реметилирование до метионина, которое протекает двумя путями (фолатзависимый — во всех тканях организма, бетаиновый — преимущественно в почках), и транссульфирование до цистеина (в печени, почках, тонкой кишке и поджелудочной железе) [9–11]. Ключевое значение в метаболизме ГЦ имеют три фермента: метионинсинтаза, бетаингомоцистеинметилтрансфераза и цистатионин- β -синтаза. Основными коферментами являются фолиевая кислота, витамины B₁₂ и B₆. Содержание общего ГЦ в плазме крови взрослого здорового человека составляет 5–15 мкм/л. Значения 95% доверительного интервала уровней ГЦ: до 30 лет — 4,6–8,1 мкм/л, старше 60 лет — 5,8–11,9 мкм/л, женщины 30–59 лет — 4,5–7,9 мкм/л, мужчины 30–59 лет — 6,3–11,2 мкм/л [12].

У взрослых ГЦ диагностируют при концентрации ГЦ в крови более 15 мкм/л. Частота ГЦ в общей популяции составляет приблизительно 5%. В ряде случаев при нормальном уровне ГЦ имеет место скрытое нарушение его метаболизма, которое можно выявить с помощью нагрузочной пробы с метионином.

В настоящее время многие аспекты проблемы ГЦ остаются неясными. В частности, неизвестно, действительно ли уровень ГЦ имеет прогностическую ценность у больных с заболеваниями почек, особенно в педиатрической нефрологии; и целесообразно ли внедрять в рутинную клиническую практику рекомендации по выявлению и коррекции ГЦ. В связи с этим главная цель нашего исследования заключалась в установлении клинического значения определения концентрации ГЦ в сыворотке крови при прогрессировании нефротического синдрома у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Концентрация ГЦ в сыворотке крови изучена у 105 детей (39 девочек, 66 мальчиков) с нефротическим синдромом (НС). Возраст пациентов составлял от 1 года до 18 лет; длительность болезни к моменту исследования — от 6 мес до 14 лет. Группы больных с НС были сопоставимы по возрасту и полу.

В качестве критерия активности НС использовали уровень суточной протеинурии более 50 мг/кг/сут или 40 мг/м²/сут, частичной ремиссии — значения протеинурии, соответствующие двукратному снижению по сравнению с активной стадией, полной ремиссии — показатели суточной протеинурии менее 0,2 г/сут.

Изолированный НС выявлен у 61 ребенка, сочетание НС с гематурией и/или с артериальной гипертензией — у 44 детей. Разделение больных с НС на глюкокортикоид-резистентных (75 детей) и глюкокортикоидчувствительных (30 детей) осуществлялось в соответствии с эффектом стандартной терапии глюкокортикоидами (преднизолон 60 мг/м²/сут) по анамнестическим данным (при неэффективности терапии в течение 8 нед констатировали глюкокортикоидрезистентный НС). Биопсию почки провели у 85 детей. Фокально-сегментарный гломерулосклероз выявлен в 33 образцах, мезангиопролиферативный гломерулонефрит — в 16 (без IgA-депозитов — 10, с IgA-депозитами — 6), мезангиокапиллярный гломерулонефрит — в 9, болезнь минимальных изменений — в 25, мембранозная нефропатия — в 2.

Группу больных, находившихся на гемодиализе, составили 18 детей (9 мальчиков, 9 девочек; средний возраст — 12,8 года). Средняя длительность диализа на момент исследования составила $1,8 \pm 1,4$ года. У 8 детей причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) был НС (44,4%), у остальных 10 (55,6%) — дисплазия почечной ткани и врожденные аномалии развития почек. Все дети с терминальной ХПН фолиевую кислоту и витамин B₁₂ не получали.

Контрольную группу составили 42 практически здоровых ребенка 7–17 лет (средний возраст 12,5 года; 22 мальчика, 20 девочек).

Для определения концентрации ГЦ в сыворотке крови применяли метод ELISA с использованием коммерческих тест-наборов «Axis Homocysteine EIA» (фирмы «Axis-Shield», Германия-Норвегия).

Забор крови осуществлялся утром, натощак, из локтевой вены с последующим центрифугированием при 2000 об/мин в течение 5 мин. Образцы сыворотки крови хранили при -20°C в защищенном от света месте до проведения анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация ГЦ в сыворотке крови здоровых детей составляла в среднем $8,5 \pm 2,2$ мкм/л (от 5,8 до 14,9 мкм/л). Уровень ГЦ у мальчиков старше 12 лет был выше по сравнению с аналогичными показателями у детей до 12 лет и у девочек старше 12 лет ($p < 0,05$). У детей в возрасте до 12 лет средние значения ГЦ составили $7,7 \pm 1,5$ мкм/л (5,8–10,8 мкм/л), у девочек старше 12 лет — $7,9 \pm 1,3$ мкм/л (6,2–10,6 мкм/л), у мальчиков старше 12 лет — $9,9 \pm 2,5$ мкм/л (6,0–14,9 мкм/л).

Среднее значение ГЦ у всех больных с НС, включенных в исследование, оказалось значимо выше по сравнению с контрольной группой и составило $12,7 \pm 6,5$ мкм/л ($p < 0,05$).

При анализе показателей ГЦ в зависимости от активности НС значимых различий нами не выявлено. Средний уровень ГЦ у пациентов в активной стадии болезни составил $12,1 \pm 6,2$ мкм/л (что было выше контрольных значений — $8,5 \pm 2,2$ мкм/л; $p < 0,05$); в стадии частичной

ремиссии — $11,8 \pm 4,2$ мкм/л ($p < 0,05$), в стадии полной ремиссии — $11,1 \pm 3,4$ мкм/л ($p < 0,05$).

При анализе уровня ГЦ в зависимости от клинической формы НС установлено, что показатели, превышающие контрольные значения, наиболее часто (78,6%) отмечали при активном НС в сочетании с гематурией и/или артериальной гипертензией (при изолированном НС — в 46,4% случаев; $p < 0,05$).

При всех морфологических вариантах НС концентрация ГЦ в сыворотке крови была повышенной. Средняя концентрация ГЦ при фокально-сегментарном гломерулосклерозе составила $11,8 \pm 5,7$ мкм/л ($p < 0,05$ при сравнении с контрольными значениями), при болезни минимальных изменений — $11,9 \pm 7,3$ мкм/л ($p < 0,05$), при мезангиопролиферативном гломерулонефрите — $12,4 \pm 4,8$ мкм/л ($p < 0,05$), при мезангиокапиллярном гломерулонефрите — $14,0 \pm 4,6$ мкм/л ($p < 0,05$). Значимых различий между уровнем ГЦ при различных морфологических вариантах НС не выявлено.

Таким образом, самые высокие значения концентрации ГЦ получены у пациентов с наиболее неблагоприятными и трудно поддающимися терапии пролиферативными формами НС, а также у пациентов с сочетанием глюкокортикоидрезистентного НС с артериальной гипертензией, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

Учитывая связь ГЦ с состоянием почечных функций, нами проведен анализ его уровня в зависимости от значений СКФ по классификации хронической болезни почек (K-DOQI, 2002) [13].

Средний уровень ГЦ при СКФ более 90 мл/мин (I стадия хронической болезни почек; $n = 37$) составил $10,9 \pm 4,5$ мкм/л, превысив контрольные значения ($8,5 \pm 2,2$ мкм/л; $p < 0,05$), при СКФ 60–89 мл/мин (II стадия хронической болезни почек; $n = 58$) — $13,2 \pm 8,8$ мкм/л ($p < 0,05$), при СКФ 30–59 мл/мин (III стадия хронической болезни почек; $n = 10$) — $17,8 \pm 8,1$ мкм/л ($p < 0,05$). Таким образом, выявлены значимые различия показателей концентрации ГЦ в зависимости от степени хронической болезни почек. Средняя концентрация ГЦ у детей с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, составила $22,6 \pm 4,6$ мкм/л (у здоровых детей — $8,5 \pm 2,2$ мкм/л; $p < 0,005$; у больных с НС — $12,7 \pm 6,5$ мкм/л; $p < 0,05$) (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют об увеличении выраженности ГЦ по мере снижения функции почек [14, 15]. Нами выявлена обратная корреляция уровня сывороточного ГЦ ($r = -0,43$; $p < 0,05$) со скоростью клубочковой фильтрации.

Доказано, что не только выведение, но и метаболизм ГЦ, а также концентрация и активность ферментов, обеспечивающих его метаболизм, зависят от почечных функций. По современным представлениям ГЦ фильтруется через гломерулярную мембрану, однако большая часть его реабсорбируется в проксимальных канальцах. В настоящее время принято считать, что при ХПН нарушаются в первую очередь процессы фолатзависимого реметилирования ГЦ, в том числе нарушения метаболизма самих фолатов, в то время как транссульфирование ГЦ практически не изменено [16, 17]. Между тем в работах ряда авторов показано отсутствие эффекта от терапии фолиевой кислотой в дозе 10 мг/сут у пациентов с терминальной ХПН. Объяснением этому может служить необходимость превращения перорально принятой фолиевой кислоты в 5-метилтетрагидрофолат, непосредственно участвующего в метаболизме ГЦ. Однако при уремии происходит ингибирование ферментов, отвечающих за трансформацию фолиевой кислоты, что также может способствовать ГЦ. Не исключено также, что при ХПН происходит изменение

Рис. 1. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

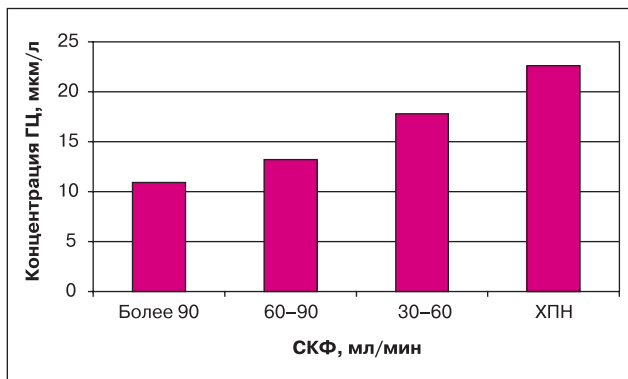
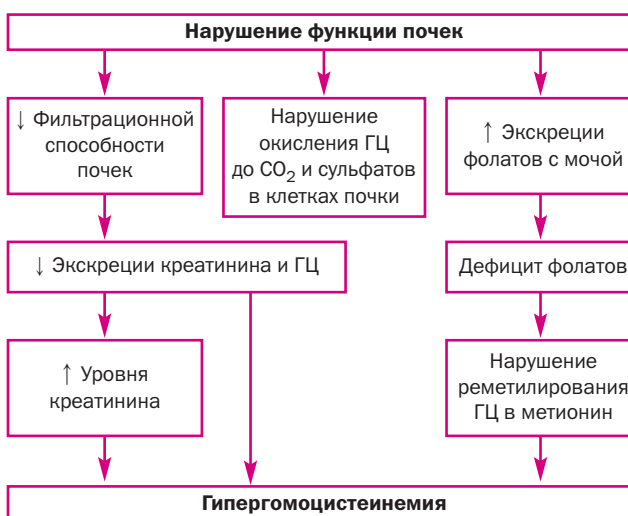


Рис. 2. Развитие гипергомоцистеинемии при нарушении функции почек [Хубутя М.Ш., Шевченко О.П., 2004]



концентрации или активности ферментов пути реметилирования. Нарушение бетаинзависимого пути реметилирования ГЦ не рассматривается как вероятная причина ГЦ при ХПН, так как содержание бетаина в сыворотке крови больных ХПН не изменено [18] (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что повышение уровня ГЦ отмечается уже на самых ранних стадиях хронической болезни почек, что характеризует его в качестве маркера ренальной дисфункции. Полученные в нашем исследовании данные об обратной зависимости уровня ГЦ от СКФ совпадают с данными зарубежных авторов, которые проводили прямое измерение СКФ по клиренсу иогекокса или Cr^{51} -ЭДТА и получили обратную корреляцию между СКФ и уровнем ГЦ не только при выраженной почечной недостаточности, но также при нормо- и гиперфильтрации при диабетической нефропатии [19]. ГЦ выявлена практически у всех обследованных нами пациентов, находящихся на гемодиализе (89,9%), причем концентрация ГЦ достигала очень высокого уровня (51 мкм/л).

Таким образом, уровень ГЦ в большей степени связан с функциональным состоянием почек, чем с активностью НС. Максимальное значение сывороточной концентрации ГЦ отмечено у больных с терминальной стадией ХПН, при этом наблюдается зависимость показателей ГЦ от стадии хронической болезни почек, что подтверждает его значимость как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркера ренальной дисфункции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. — V. 32 (Suppl. 3). — P. 112–119.
2. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention // Hypertension. — 2003. — V. 42. — P. 1050–1065.
3. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease // New Engl. J. Med. — 1997. — V. 337. — P. 230–237.
4. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Трофименко И.И. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога // Нефрология. — 2006. — Т. 10. — № 2. — С. 7–17.
5. Siri P., Verhoef P., Kok F.J. et al. Vitamins B6, B12, and folate: Association with plasma tHcy and risk of coronary atherosclerosis // J Am Coll Nutr. — 1998. — V. 17. — P. 435–441.
6. Bellamy M.F., McDowell I.F., Ramsey M.W. et al. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinemic subjects // Eur. J. Clin. Invest. — 1999. — V. 29. — P. 659–662.
7. Robinson K., Dennis V.W. From microalbuminuria to hyperhomocysteinemia // Kidney Int. — 1998. — V. 54. — P. 281–282.
8. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия — кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 85–94.
9. Bostom A.G., Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes // Kidney Int. — 1997. — V. 52, № 1. — P. 10–20.
10. Buccianti G., Raselli S., Baragetti I. et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis // Nephrol. Dial Transplant. — 2002. — V. 17, № 5. — P. 857–864.
11. Van Guldener C., Stam F., Stehouwer C.D.A Homocysteine metabolism in renal failure // Kidney Int. — 2001. — V. 59 (Suppl. 78). — P. 234–237.
12. Rimm E., Willett W.C., Hu F.B. et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women // JAMA. — 1998. — V. 279. — P. 359–364.
13. K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — V. 39 (2 Suppl. 1). — S. 1–266.
14. Wrona E.M., Zehnder J.L., Hornberger J.M. et al. An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease // Kidney Int. — 2001. — V. 60, № 3. — P. 1106–1114.
15. Stein G., Muller A., Busch M. et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients // Kidney Int. — 2001. — V. 59 (Suppl. 78). — P. 262–265.
16. Perna A.F., Ingrosso D., Castaldo P. et al. Homocysteine and transmethylation in uremia // Kidney Int. — 2001. — V. 59 (Suppl. 78). — P. 230–233.
17. Van Guldener C., Kulik W., Berger R. et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study // Kidney Int. — 1999. — V. 56, № 3. — P. 1064–1071.
18. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных на хроническом диализе // Нефрология. — 2003. — Т. 7, № 1. — С. 13–19.
19. Arnadottir M., Hultberg B., Nilsson-Ehle P. et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration // Scand J. Clin. Invest. — 1996. — V. 56, № 1. — P. 41–46.

БИБИКОЛЬ
ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

ПИТАНИЕ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

● Для детей с рождения, беременных и кормящих женщин.

● Профилактика и лечение аллергии к белкам коровьего молока и сои.

● Профилактика рахита и остеопороза.



товар сертифицирован

Тел.: (495) 361-16-83; (495) 362-75-94

www.bibicall.ru

Оригинальная статья

Ю.Г. Левина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Роль азитромицина в терапии инфекций верхних дыхательных путей

В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. БОЛЕЕ ДЕТАЛЬНО АВТОРЫ ПРИВОДЯТ ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЗИТРОМИЦИНА (ГРУППА МАКРОЛИДОВ) ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. ПОЛУЧЕННЫЕ УЧЕНЫМИ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕМОНСТРИРУЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ПРАКТИКУЮЩИМ СПЕЦИАЛИСТАМ УСПЕШНО ПРИМЕНЯТЬ ЕГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЗИТРОМИЦИН, ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ТОНЗИЛЛИТ, ОТИТ, СИНУСИТ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая лабораторией разработки
стандартов диагностики, лечения,
диспансерного наблюдения
в амбулаторно-поликлинических условиях
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 15.01.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

64

Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей занимают ведущее место среди всех инфекционных процессов.

К заболеваниям верхних дыхательных путей относят те нозологические формы респираторной патологии, при которых локализация очагов поражения расположена выше гортани. Среди клинических форм заболеваний верхних дыхательных путей различают ринит, фарингит, назофарингит, тонзиллит, синусит, ларингит, эпиглоттит. К данной группе заболеваний принято также относить острый средний отит [1].

Среди этиологических факторов острых инфекционных болезней верхних дыхательных путей ведущее место (в 95% случаев) занимают вирусы [2]. Установлено, что среди острых респираторных инфекций особенно у детей, посещающих детские учреждения, высокий удельный вес приходится на смешанные вирусно-вирусные инфекции — до 7–35% [1]. Следует также отметить наличие среди острых респираторных инфекций как изолированных бактериальных, так и смешанных вирусно-бактериальных поражений. Последние связывают с активизацией микробной аутофлоры в связи с нарушением барьерной функции респираторного тракта и снижением защитных сил организма, а также с суперинфицированием бактериальными агентами. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и может быть основной причиной неблагоприятного исхода болезни. В то же время существуют и первичные бактериальные поражения. Так острый фарингит, фолликулярная и лакунарная ангины более чем в 15% случаев обусловлены изолированным воздействием бета-гемолитического стрептококка группы А. Острый гнойный средний отит и синуситы в основном вызываются *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes* [3]. В табл. представлены данные о наиболее частых бактериальных возбудителях острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Определенные формы респираторных инфекций (ангины, фарингиты, гнойные синуситы и отиты) или развитие бактериальных осложнений ОРВИ требуют обязательного и своевременного включения в комплекс лечебных мероприятий антибактериальной терапии. Одним из основных компонентов адекватно-

Yu.G. Levina

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

**The role of azitromicine
in the therapy of upper
airways respiratory infections**

THIS ARTICLE CONSIDERS THE BASIC PRINCIPLES OF A RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY. THE AUTHORS GIVE A MORE DETAILED DATA ON RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES OF AZITROMICINE APPLICATION (MACROLIDE GROUP) IN CASE OF UPPER AIRWAYS RESPIRATORY INFECTIONS OF CHILDREN. THE FINDINGS DEMONSTRATE THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE MEDICATION, WHICH ALLOWS PRACTITIONERS TO SAFELY APPLY IT FOR THE TREATMENT OF THE SAID PATHOLOGY AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: AZITROMICINE, UPPER AIRWAYS RESPIRATORY INFECTIONS, TONSILLITIS, OTITIS, SINUSITIS, CHILDREN.

Таблица. Основные бактериальные возбудители острых заболеваний верхних отделов респираторного тракта у детей

Нозологическая форма	Основные возбудители бактериального воспаления
Фарингит	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hemolyt. group A)
Ангина (фолликулярная и лакунарная)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hemolyt. group A)
Острый гнойный средний отит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Синусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Эпиглотит	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

го этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций, вне зависимости от тяжести и локализации воспалительного процесса, является рациональная антибиотикотерапия.

Рациональная антибактериальная терапия определяется целым рядом факторов:

- нозологической формой инфекционно-воспалительного процесса;
- степенью чувствительности возбудителя к антимикробным средствам;
- степенью активности антимикробного средства против конкретного возбудителя;
- возможностью достижения эффективной терапевтической концентрации антимикробных средств в поврежденных органах и тканях;
- знанием особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и учетом возможных побочных эффектов выбранных препаратов у детей разного возраста;
- возрастом ребенка, его фоновой патологией, а также сопутствующей терапией [4].

Выбор стартовой антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в амбулаторных условиях осуществляется эмпирически. Эмпирический выбор стартовой этиотропной терапии при бактериальных воспалениях верхних дыхательных путей, как и остальных инфекционных респираторных заболеваний у детей, основан на данных многоцентровых популяционных исследований по определению основных микробных возбудителей и их резистентности к антибиотикам.

Так, назначение антибактериальной терапии оправдано только при стрептококковой этиологии острого фарингита и тонзиллита. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию бактериальной резистентности к антибиотикам, а также может осложняться нежелательными лекарственными реакциями. Антибактериальная терапия может быть начата до получения результатов бактериологического исследования при наличии эпидемиологических и клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию острого тонзиллита [5].

Основная цель антибиотикотерапии острого и обострений хронического синусита — эрадикация инфекции и восстановление стерильности пораженного синуса. Важным является вопрос о том, когда надо начинать антибактериальную терапию. В первые дни заболевания на основании клинической картины бывает трудно различить ОРИ, когда не требуется назначение антибиотиков, и острый

бактериальный синусит, при котором они играют главную роль в лечении. Считается, что если симптомы ОРИ несмотря на симптоматическое лечение сохраняются без улучшения более 10 дней или прогрессируют, то необходимо назначение антибиотиков.

Для установления конкретного возбудителя и его чувствительности требуется пункция пораженного синуса с последующим микробиологическим исследованием полученного материала. Но на практике больные не всегда соглашаются на пункцию синусов, а микробиологическое исследование не является стандартной процедурой при каждом случае неосложненного острого синусита. Поэтому назначение препарата чаще происходит эмпирически, с учетом данных об основных возбудителях и их чувствительности к антибиотикам в регионе [6].

Своевременная и адекватная антибактериальная терапия является решающим фактором эффективности лечения острого среднего отита (ОСО) у детей. Антибиотикотерапия ОСО должна быть направлена на быструю ликвидацию клинических симптомов, уменьшение продолжительности экссудации в среднем ухе, предупреждение гнойных осложнений. Вместе с тем до сих пор существуют разногласия по поводу необходимости антибактериального лечения ОСО. Результаты микробиологических исследований показывают, что не во всех случаях детям с ОСО необходима антибактериальная терапия. Приблизительно у 33% детей с ОСО не выявляется возбудитель инфекции, у 20% детей с пневмококковым и 50% с гемофильным ОСО без применения антибиотиков наблюдается положительная клиническая динамика и эрадикация возбудителя из среднего уха [7]. При легком течении ОСО 80% детей выздоравливают без антибактериальной терапии. Другие рандомизированные исследования у детей с неосложненными формами ОСО, получавших плацебо или антибиотики, показали, что ухудшение и большая продолжительность сохранения выпота в среднем ухе возникали чаще у детей, получавших плацебо. У детей с тяжелой формой ОСО, которым выполняли парацентез без назначения антибиотиков, статистически чаще возникали осложнения по сравнению с детьми, которые получали антибактериальные препараты с парацентезом или без него [7]. Результаты метаанализа 33-х рандомизированных исследований у 5400 детей показали, что применение антибиотиков повышает частоту разрешения ОСО на 13,7%. Таким образом, антибиотики оказывают умеренное, но достоверно положительное влияние на течение ОСО. Поэтому большинство клиницистов приходят к выводу, что при лечении ОСО следует применять антибиотикотерапию. Назначение антибактериальной терапии при ОСО зависит от возраста ребенка. Детям до 2 лет необходимо назначать антибактериальную терапию во всех случаях ОСО. Детям старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома, температуры тела выше 38°C, в течение суток можно назначать только симптоматическую терапию. Однако при отсутствии положительной динамики в симптомах болезни или ухудшении состояния в течение 24 ч необходимо повторное обследование с назначением антибиотиков [8]. При назначении антибиотиков необходимо учитывать ЛОР-анамнез, сопутствующие и фоновые заболевания, социально-культурный уровень родителей, доступность квалифицированной медицинской помощи. Отсроченная тактика назначения антибиотиков при ОСО возможна при наличии возможности для тщательного клинического и лабораторного контроля состояния ребенка [9].

Макролиды обладают широким спектром антимикробной активности. Основное преимущество макролидов —

активность в отношении внутриклеточных возбудителей (*C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *T. pallidum*, *B. burgdofer*). Макролиды активны и в отношении грамположительных кокков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*), некоторых анаэробов, их используют в качестве альтернативы у пациентов с аллергией на пенициллины и цефалоспорины. Макролиды подавляют рост *M. cattarrhalis*, *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *M. avium*, *H. pylori*, *C. jejeuni*, *P. acne*, что также используется в широкой практике. Эти препараты различаются по химическим и фармакокинетическим свойствам, а также по активности в отношении *H. influenza*, что определяет их выбор, особенно при отитах и синуситах, где этот возбудитель играет важную роль: рост гемофильной палочки подавляют только азитромицин и кларитромицин. Макролиды оказывают бактериостатический эффект, подавляя синтез белка в рибосомах микроорганизмов. Они обратимо связываются с 50S субъединицей рибосом, что приводит к блокированию транспептидазной или транслокационной реакции. Кроме того, они способны ингибировать образование 50S субъединицы рибосом, подобно линкозамидам и стрептограмину В. Макролиды обладают противовоспалительными свойствами, в частности, усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов. Они не проникают в ликвор. 14-членные макролиды — кларитромицин, рокситромицин и особенно эритромицин способны ингибировать печеночные оксидазы, замедляя выведение ряда препаратов, что может приводить к нежелательным эффектам при их одновременном назначении. Им также свойственно прокинетическое действие на желудочно-кишечный тракт; описано учащение пилоростенозов при лечении эритромицином новорожденных. Азитромицин является 15-членным макролидом, относящимся по химической структуре к классу, который называется «азалиды». Азитромицин в меньшей степени ингибирует оксидазы и оказывает меньшее действие на мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта. Он в наибольшей степени накапливается в клетках, где его концентрация может в 100–200 раз превышать таковую в плазме крови. Будучи активным в отношении *H. influenzae* и некоторых энтеробактерий, он имеет наиболее широкий спектр действия [10]. Продолжительность полужизни препарата составляет 68 ч. Т.е. концентрация, которая достигается после применения препарата, снижается в два раза через указанный промежуток времени. Этот показатель существенно превышает таковой у эритромицина и кларитромицина. Благоприятные фармакокинетические свойства позволяют назначать препарат однократно в сутки короткими курсами по 3–5 дней. Существенных различий в фармакокинетике азитромицина (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3-х и 5-дневных курсов лечения не обнаружено [11]. Клиническая эффективность коротких курсов азитромицина при синуситах, тонзиллофарингитах и отитах показана как у взрослых, так и у детей [12–15]. Более того, при ряде заболеваний, например, передаваемых половым путем, продемонстрирована эффективность однократной дозы азитромицина [16].

Эффективность и безопасность однократной дозы азитромицина (30 мг/кг) была изучена и в трех клинических исследованиях у детей с неосложненным острым средним отитом [17]. В первом небольшом пилотном исследовании было показано, что однократная доза препарата сопоставима по эффективности с 3-дневным курсом азитромицина или с однократной дозой цефтриаксона [18]. Во втором несравнительном исследовании была подтверждена клиническая и микробиологическая эффективность одно-

кратной дозы препарата [19]. В третьем многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 350 детей в возрасте от 6 мес до 12 лет с острым средним отитом продемонстрировано, что однократная доза азитромицина (30 мг/кг) не уступает по эффективности 10-дневному курсу амоксициллина (45 мг/кг 2 раза/сут) [20]. Клиническая эффективность азитромицина составила 86%, амоксициллина — 88% ($p = 0,06$). Побочные эффекты были зарегистрированы у 17% детей, получивших азитромицин, по сравнению с 23% в группе амоксициллина. Диарея при приеме амоксициллина наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе азитромицина. Лечение вследствие плохой переносимости также чаще отменялось в группе амоксициллина.

Таким образом, однократное введение азитромицина может полностью решить проблему соблюдения режима лечения (прием препарата под контролем медицинского персонала), повысить безопасность терапии и значительно снизить как стоимость лечения, так и риск развития антибиотикорезистентности. В декабре 2001 г. FDA (The Food and Drug Administration, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США — агентство, соответствующее Росздравнадзору) разрешило применение азитромицина при остром среднем отите в виде однократной дозы и 3-дневного режима лечения [21].

Для лечения острого бактериального синусита также рекомендуются различные антибиотики. В проспективном исследовании была выявлена одинаковая эффективность азитромицина в дозе 10 мг/кг в сутки однократно в течение 3-х дней и амоксициллина-клавуланата в дозе 45 мг/кг 3 раза в день в течение 10 дней при лечении острого бактериального синусита у детей [22]. В большом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором участвовали 936 пациентов, была показана равная эффективность 3- и 6-дневных курсов азитромицина (по 500 мг 1 раз в сут) и 10-дневного курса амоксициллина/клавуланата (по 625 мг 3 раза в сут) [23]. При этом побочные явления у пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат, наблюдались достоверно чаще (51,1%), чем при применении 3-дневного (31,1%, $p < 0,001$) или 6-дневного курсов азитромицина (37,6%, $p < 0,001$). В группе амоксициллина/клавуланата из исследования вследствие побочных эффектов было больше больных, чем в группах азитромицина (7 при 3-дневном курсе и 11 при 6-дневном курсе) [24]. Результаты этого исследования послужили основанием для решения FDA (20 января 2004 г.) одобрить 3-дневный курс азитромицина (500 мг 1 раз в сут) для лечения острого бактериального синусита. Таким образом, азитромицин стал первым препаратом, одобренным к применению в виде короткого курса при этом заболевании.

В настоящее время для лечения стрептококкового тонзиллофарингита большинство современных рекомендаций предлагают использовать антибиотики пенициллинового ряда как препараты первой линии. Однако необходимость длительного режима дозирования приводит к снижению частоты назначения этих препаратов во многих странах. Кроме того, низкий комплаенс к 10-дневной терапии препаратами пенициллинового ряда может приводить к неполной эрадикации бактерий. Все с большей достоверностью можно предположить, что для лечения БГСА-тонзиллофарингитов у детей могут эффективно использоваться не только препараты пенициллинового ряда, а также антибактериальные препараты, имеющие более простой и короткий режим дозирования. Среди клиничес-

Сумамед®
азитромицин

— **ПРИЗНАННЫЙ СТАНДАРТ
ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ**



ОПЫТ, КОТОРОМУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

**Сумамед® в лечении внебольничных
инфекций респираторного тракта у детей**



Компания в составе Барр Групп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.» 117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел.: (495) 937-23-20; факс: (495) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

Регистрационные удостоверения: П № 015662/01 от 17.02.2006, П № 015662/02 от 17.02.2006,
П № 015662/03 от 10.03.2006, П № 015662/04 от 17.02.2006, П № 011923/01 от 22.09.2006.

ки протестированных антибиотиков наиболее широко изучен азитромицин [25].

В период с 1993 по 2002 гг. было проведено 12 исследований у детей с БГСА-фарингитом, в которых азитромицин сравнивали с другими антибиотиками, преимущественно феноксиметилпенициллином [26]. Во всех исследованиях оценивали клиническую и бактериологическую эффективность в конце лечения, обычно через 10–17 дней, а в 10 исследованиях — также через месяц после включения. Анализ результатов этих исследований показывает, что в конце терапии клиническая эффективность азитромицина превышала 90%. По клинической эффективности азитромицин по крайней мере не уступал препаратам сравнения, а в двух исследованиях достоверно превосходил их. По бактериологической эффективности 5-дневный курс азитромицина превосходил 10-дневный курс феноксиметилпенициллина [27]. Результаты применения 3-дневных

курсов азитромицина (10 мг/кг/сут) в отношении эрадикации возбудителя оказались более противоречивыми.

Мета-анализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4626 пациентов выявил, что назначение азитромицина в дозе 60 мг/кг на курс лечения (12 мг/кг однократно в течение 5 дней или 20 мг/кг однократно 3 дня) у детей более эффективно, чем другие терапевтические режимы, для эрадикации и клинического выздоровления при тонзиллофарингите, вызванном стрептококком группы А [28].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что азитромицин (Сумамед, Плива) является эффективным и безопасным препаратом, обладает уникальными фармакокинетическими свойствами и является единственным препаратом, который может успешно применяться для лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей коротким курсом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таболин В.А., Царегородцев А.Д. Ребенок и лекарство. Фармакотерапия в педиатрии. — М., 2001. — С. 288.
2. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей — М.: Медицина, 1987. — С. 496.
3. Wald E.R. Anaerobes in otitis media and sinusitis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* — 1991. — V. 154. — P. 14–16.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра. — М.: Медпрактика, 2000. — С. 57.
5. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита / Под ред. Н.А. Насонова, Б.С. Белов, Л.С. Страчунского и др. // *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* — 1999. — № 1. — С. 78–82.
6. Богомильский М.Р., Тарасов А.А. Антибактериальная терапия острого и обострений хронического синусита // *Клиническая антимикробная химиотерапия. Библиотека РМЖ.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 63–66.
7. Богомильский М.Р. Значение среднего отита для педиатрической практики и вопросы диагностики. Материалы междунар. конф. «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». — М., 1999. — С. 2325.
8. Страчунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии // *РМЖ.* — 1998. — Т. 6. — С. 684–693.
9. Каманин Е.И., Егорова О.А. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия // *Клиническая антимикробная химиотерапия.* — 2000. — № 2. — С. 57–62.
10. Российский национальный педиатрический формуляр. Антибактериальные лекарственные средства / Под ред. А.А. Баранова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 20–21.
11. Amsden G.W., Nafziger A.N., Foulds G. Abstr. of The 4-th Intern. Conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides. — Barselona, 1998. — № 109. — Abstr. 12.05.
12. Clement P.A., de Gandt J.B. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults // *J. Int. Med. Res.* — 1998. — V. 26. — P. 66–75.
13. Felstead S.I., Daniel R. Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxicillin // *J. Int. Med. Res.* — 1991. — V. 19. — P. 363–372.
14. Ficnar B., Huzjak N., Oreskovic K. et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children // *Chemother.* — 1997. — V. 9. — P. 38–43.
15. Galova K., Sufliarska T., Kukova Z. et al. Multicenter randomized study of two once daily regimens in the initial management of community-acquired respiratory tract infections in 163 children: azithromycin versus ceftibuten // *Chemotherapy.* — 1996. — V. 42. — P. 231–234.
16. Martin O.H., Mroczkowski T.F., Dalu Z.A. et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydia urethritis and cervicitis. — *New Eng. J. Med.* — 1992. — V. 327 — P. 921–25.
17. Arguedas A., Loaiza C., Soley C. Single Dose Azithromycin for the Treatment of Uncomplicated Otitis Media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23. — P. 108.
18. Arguedas A., Loaiza C., Perez A. et al. A pilot study of single-dose azithromycin versus 3-day azithromycin or single-dose ceftriaxone for uncomplicated acute otitis media in children // *Curr. Ther. Res.* — 2003. — V. 64 (Suppl. A). — P. 16–29.
19. Dunne M.W., Khurana C., Arguedas A. et al. Efficacy of single dose azithromycin in the treatment of acute otitis media in children receiving a baseline tympanocentesis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — V. 47. — P. 2663–2665.
20. Block S., Arrieta A., Seibel M. et al. Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with 10-day amoxicillin/davulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media // *Curr. Ther. Res.* — 2003. — V. 64 (Suppl. A). — P. 30–42.
21. Ушкалова Е.А. Короткие курсы сумамеда (азитромицина) при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов // *Фарма-тека.* — 2004. — № 17. — С. 15–21.
22. Alagić-Smailbegović J., Saracević E., Sutalo K. Azithromycin versus amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute sinusitis in children // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* — 2006. — V. 6. — P. 76–78.
23. Henry D.C., Kiffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — V. 47. — P. 2770–2774.
24. Pavic-Sladoljev D., Oreskovic. Patient compliance in the treatment of respiratory tract infections // *K. Lijec. Vjesn.* — 1997. — V. 119. — P. 193–200.
25. Block S.L. Short-course antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2003. — V. 42. — P. 663–671.
26. Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D.G., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — V. 48. — P. 691–703.
27. Still J. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic streptococcus pharyngitis: treatment options // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995. — V. 14. — P. 57–61.
28. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — V. 40. — P. 1748–1755.

Е.А. Абашидзе, Л.С. Намазова, Е.В. Кожевникова, С.К. Аршба

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Нарушение сна у детей

ПРИМЕРНО У 25% ДЕТЕЙ ИМЕЮТСЯ ТЕ ИЛИ ИНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ: ОТ ТРУДНОСТЕЙ С ЗАСЫПАНИЕМ И СНОХОЖДЕНИЯ ДО БОЛЕЕ СЕРЬЕЗНЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СНА, ТАКИХ КАК ОСТАНОВКА ДЫХАНИЯ (АПНОЭ СНА) ИЛИ НАРКОЛЕПСИЯ. СУЩЕСТВУЕТ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ, ЧТО РАЗЛИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ СНА ПРИВОДЯТ К УХУДШЕНИЮ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ПОЯВЛЕНИЮ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ У ДЕТЕЙ (ДЕФИЦИТ ПАМЯТИ, ДЕПРЕССИИ, ТРЕВОЖНОСТИ), КРОМЕ ЭТОГО У ДЕТЕЙ МОГУТ ОТМЕЧАТЬСЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА, ПОВЫШЕННАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ ДНЯ, НАРУШЕНИЕ ВНИМАНИЯ И ПЛОХАЯ УСПЕВАЕМОСТЬ В ШКОЛЕ. ДЛЯ ОБЪЕКТИВНОГО ИЗУЧЕНИЯ СНА И ЕГО НАРУШЕНИЙ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПОЛИСОМНОГРАФИЯ — МЕТОД, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ПАРАЛЛЕЛЬНУЮ РЕГИСТРАЦИЮ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА В ПЕРИОД НОЧНОГО СНА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СОН, НАРУШЕНИЕ СНА, АПНОЭ СНА, ПОЛИСОМНОГРАФИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Абашидзе Эка Амирановна,
врач отделения инструментальной
и лабораторной диагностики
консультативно-диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-20
Статья поступила 21.03.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

В педиатрии найдется немного проблем, которые были бы так же широко распространены и оказывали бы такое же значительное воздействие на здоровье и качество жизни детей, как расстройства сна. Примерно 25% детей имеют те или иные проблемы со сном: от трудностей с засыпанием и снохождения до более серьезных проблем сна, таких как апноэ сна или нарколепсия. Более того, 1/3 детей младшего школьного возраста и 40% подростков жалуются на различные нарушения сна. Последствия расстройств сна у детей серьезные и охватывают спектр от сердечно-сосудистых нарушений и замедления развития ребенка до значительных поведенческих проблем и плохой успеваемости в школе. Расстройства сна у детей и подростков особенно важно своевременно распознавать и диагностировать, поскольку многие из них эффективно поддаются лечению с помощью медицинского и психологического вмешательства [1].

Сон — это жизненно необходимое, периодически наступающее особое функциональное состояние организма, занимающее у человека ежедневно около 1/3 времени и характеризующееся отсутствием произвольной двигательной активности, почти полным отключением от сенсорных воздействий внешнего мира, сновидениями, а также специфическими электрофизиологическими вегетативными и гуморальными проявлениями [2]. Для детей раннего возраста сон — это основная деятельность мозга. До двух лет ребенок спит 10 000 ч (около 14 мес) и бодрствует в течение 7500 ч. На протяжении этих двух лет мозг достигает 90% своих зрелых размеров, а ребенок добивается впечатляющих успехов в речи, познании мира, самовосприятии, социальном, эмоциональном и физическом развитии. Большую часть времени, в течение которого происходит это значительное развитие, мозг спит. Между двумя и пятью годами время сна равняется времени бодрствования. Таким образом, до школы ребенок больше времени проводит во сне, чем в социальном взаимодействии, исследовании окружающего мира и другой деятельности. В подростковом возрасте, когда ритм роста ускорен, подросткам нужно спать больше. На протяжении жизни, когда ритм роста снижается, мы нуждаемся в меньшем количестве сна.

Сон делится на две основные фазы: парадоксальный сон, называемый также сном с быстрыми движениями глаз (или REM-сон), и сон без быстрых движе-

**E.A. Abashidze, L.S. Namazova, E.V. Kozhevnikova,
S.K. Arshba**

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

Sleep disturbance among children

SLEEP IS AN IMPORTANT FACTOR IN THE LIVE OF CHILDREN AND IT IS A VITAL NEED, ESSENTIAL FOR A CHILD'S HEALTH AND GROWTH. CHILDREN WHO GET ENOUGH SLEEP ARE MORE LIKELY TO FUNCTION BETTER AND THEY ARE LESS PRONE TO BEHAVIORAL PROBLEMS AND MOODINESS. SLEEP APNEA IS ONE OF THE CAUSES OF SLEEP DISORDERS AMONG THE CHILDREN. UNDIAGNOSED AND UNTREATED SLEEP APNEA MAY CONTRIBUTE TO DAYTIME SLEEPINESS AND BEHAVIORAL PROBLEMS INCLUDING DIFFICULTIES AT SCHOOL. CHILDREN ARE ALSO MORE LIKELY TO BE HYPERACTIVE AND HAVE DIFFICULTY PAYING ATTENTION. THE POLYSOMNOGRAPHY IS THE PRECISE REGISTRATION OF THE ARCHITECTURE AND MICROSTRUCTURE OF SLEEP. THIS INFORMATION ALLOWS CLINICIANS TO EVALUATE ANY APPARENT FLUCTUATIONS IN BREATHING, HEART RATE CHANGES, OR OXYGEN DESATURATIONS WITHIN THE CONTEXT OF SLEEP PHYSIOLOGY.

KEY WORDS: SLEEP, SLEEP DISORDER, SLEEP APNEA, POLYSOMNOGRAPHY, CHILDREN.

ний глаз (или NREM-сон), который представляет собой последовательность функциональных состояний мозга — 1, 2, 3 и 4-й стадий фазы медленного сна. Стадии NREM-сна и REM-сон составляют один цикл сна, и таких циклов у здорового человека бывает от 4 до 6 за ночь. Эти циклы не одинаковы: в первых двух максимально представлена фаза медленного сна, а в утренних — фаза быстрого сна [3]. На третьей и четвертой стадиях NREM-сна, когда и происходит самый глубокий сон, есть длинные волны мозга, называемые дельта-волнами. Длина дельта связана с продолжительностью бодрствования человека перед сном, она увеличивается и углубляется вследствие недосыпания. Детям присуще большее количество глубокого дельта-сна. Максимум дельта-сна появляется в возрасте от трех до шести лет. Затем в течение жизни это количество уменьшается, и у многих взрослых дельта-сон вообще отсутствует.

Дельта-сон наступает через 1–3 ч после засыпания, в течение которого детей трудно разбудить. Когда их будят, они находятся в состоянии тумана и дезориентации. Частичное затуманенное пробуждение (хождение во сне, ночные кошмары) появляется во время дельта-сна и поэтому обычно происходит через 1–2 ч после засыпания. REM-сон характеризуется быстрыми движениями глаз, усиленной мозговой деятельностью и очень низким мышечным тонусом. Уровень кортикальной деятельности — как во время бодрствования. В фазу быстрого сна можно наблюдать, как под закрытыми веками движутся глазные яблоки ребенка, в это время он видит сновидения [4]. С какого возраста детям снятся сны, до сих пор остается спорной темой. Некоторые нейрофизиологи утверждают, что сны снятся плоду уже внутриутробно. По мнению клинического психолога Нофара Корина, у младенцев сразу после засыпания начинаются сновидения, и во время такого сна мозг ребенка ускоренно работает, иногда даже сильнее, чем при бодрствовании. И по мере созревания мозга время сна со сновидениями значительно уменьшается (20–30%). Однако по данным М. Полуэктова (2006), доказать у маленьких детей наличие сновиденческой активности не представляется возможным.

Во время REM-сна младенец беспокоен, его дыхание прерывисто, пальцы двигаются короткими и быстрыми движениями, его лицо подергивается, или он улыбается. В отличие от дельта-сна, когда человека будят во время REM-сна, он быстро просыпается. REM-сон наступает каждые 60–90 мин. Самые длительные и интенсивные периоды REM-сна (когда температура тела опускается до минимума) приходятся приблизительно на 5 часов утра.

Между фазами сна происходит неощутимое пробуждение. Обычно мы просыпаемся 5–7 раз за ночь, переворачиваемся с боку на бок и продолжаем спать, даже не осознавая этого. Если разбудить ребенка в течение REM-сна, высока вероятность того, что он расскажет о сновидении. Если его разбудить на другой стадии сна, такая вероятность очень мала. Большая часть REM-сна происходит во второй половине ночи, и поэтому ужасные сны обычно снятся под утро [5].

Основная функция фазы медленного сна — восстановительная (накопление энергетических, в первую очередь, фосфатергических связей, синтез пептидов и нуклеиновых кислот). В этой фазе наблюдаются пики секреции соматотропного гормона, пролактина, мелатонина. Основная функция фазы быстрого сна — переработка информации и построение программы поведения [6]. При физиологическом старении структура сна претерпевает следующие изменения: снижается общая длительность сна, увеличивается длительность поверхностных стадий, увеличивается время засыпания и время бодрствования

внутри сна, возрастает двигательная активность во сне, возникает фрагментация сна, отмечается большая сохранность фазы быстрого сна по отношению к фазе медленного сна, выявляется полифазность сна (наличие дневного и ночного сна) и дневные микросыпания [7].

Сон связан с «биологическими часами» организма. Ко сну относятся два основных ритма:

1. *Циркадианный ритм* — цикл сна и бодрствования в течение суток.

2. *Ультрадианный ритм* — цикл фаз медленного и быстрого сна. У детей большая часть сна приходится на быстрый сон, а у взрослых быстрый сон составляет только 25%. Этот ритм меняется на протяжении ночи и длится в среднем около часа у младенцев и около полутора часов у взрослых. Несомненно, что сон служит для обработки информации. Во многих снах взрослых и детей появляются события и переживания, которые произошли незадолго до сна. И понятен интерес людей с древнейших времен ко сну и попытки предсказывать судьбу и события по снам [8].

Продолжительность сна вариабельна у каждого человека, у ребенка в том числе. Она зависит от темперамента, психофизиологического состояния и ряда других причин. Некоторым детям в силу индивидуальных особенностей требуется меньшее количество сна, чем их сверстникам. Если ребенок спит меньше или больше среднестатистической нормы, но чувствует и ведет себя хорошо, то беспокоиться не стоит. Ниже приведены среднестатистические нормативы сна в течение суток у детей раннего возраста [1].

- 1–2 мес — 18 ч;
- 3–4 мес — 17–18 ч;
- 5–6 мес — 16 ч;
- 7–9 мес — 15 ч;
- 10–12 мес — 13 ч;
- 2–3 года — 12 ч.

Нарушения сна в детском возрасте встречаются реже, чем во взрослом. Тем не менее их клиническая значимость по меньшей мере сопоставима. Это связано прежде всего с той ролью, которую сон играет для полноценного развития, а также с особенностями структуры расстройств сна, среди которых преобладают нетипичные для взрослых, но осложняющие жизнь ребенка феномены (ночной энурез, снохождение). Не следует забывать о том, что проблемы детского сна закономерно приводят и к нарушениям сна у взрослых [1]. Как было указано выше, проблемы нарушений сна существуют у 25% детей и подростков, и они имеют как физическую, так и психологическую основу. Эти проблемы слабо освещены в учебниках и руководствах, а их недооценка врачами может иметь самые серьезные отдаленные последствия.

Канадские ученые провели длительное исследование сна у детей, родившихся в 1997–1998 гг. в провинции Квебек. С помощью вопросников изучали распространенность расстройств сна у детей в возрасте от 2,5 до 6 лет, их эволюцию со временем (исчезновение/появление новых случаев), взаимосвязи между различными нарушениями сна. Максимальная частота ночных пробуждений имела место в возрасте 2,5 лет (36,3%). В дальнейшем нарушения сна уменьшались, достигая в 6-летнем возрасте 13,2%. Такая же динамика отмечалась в отношении трудностей засыпания (от 16% в 2,5 года до 7,4% в 6 лет). В 2,5 года около 60% детей имели ночное пробуждение, а в 6 лет — всего 2,5%. Прекращение ночных пробуждений к 6 годам отмечено у 14,5% детей. Также отмечались: ночные страхи (39,8%), ночной энурез (25%), бруксизм — скрипение зубами (45,6%), ритмические движения (9,2%). Самым частым вариантом нарушения сна было сновово-

рение — 84,4% детей (P. Dominique и соавт., 2007). Проводимые в России исследования ночных страхов у детей (по вопросам) в возрасте от 3 до 16 лет ($n = 2135$ детей) выявили максимальное количество таких страхов у мальчиков в возрасте 6 лет, а у девочек — в 5–7 лет [9]. Нарушения сна отмечаются у детей не только с 2,5 лет, но и с рождения. В полгода большинство младенцев способны спать ночью по крайней мере 5 часов без перерыва и нуждаются в коротком сне еще два раза днем. Большинство младенцев просыпаются за ночь два раза и быстро засыпают вновь. Ребенок, который просыпается более двух раз за ночь и не может снова заснуть, скорее всего, страдает нарушением сна. При этом ребенок обычно зовет родителя перед сном или ночью, когда он нуждается в нем, чтобы заснуть. Иногда можно заметить особую усталость, которая проявляется в безразличии и сонливости ребенка, или, напротив, — в повышенной активности и беспокойстве (резвится, вскакивает, ноет...). Накапливаемое недосыпание может привести к дефициту внимания, непослушанию, нервозности и неспособности ребенка вести себя адекватно [2].

В Международной классификации болезней десятого пересмотра выделяют следующие расстройства сна: бессонница (нарушение засыпания и поддержания сна); повышенная сонливость (гиперсомния); нарушение цикличности сна и бодрствования; апноэ во сне (остановка дыхания во сне, которая наблюдается и во время храпа); снохождение (сомнамбулизм); ночные ужасы; кошмары. По данным P. Dominique и соавт. (2007), диссомнии наблюдаются у 25–33% детей в возрасте от 6 мес до 5 лет.

Полисомнографические исследования в Москве 419 детей в возрасте от 5 мес до 15 лет с нарушением сна выявили: парасомний — 37%, ночного энуреза — 20%, диссомний — 22, 5%, храпа — 9% [10].

Причины и характеристика расстройств сна у детей и взрослых различные. У последних нарушения сна чаще связаны с хроническими болезнями внутренних органов и цереброваскулярными болезнями; важны также и психоэмоциональные факторы.

У новорожденных детей и детей до 3-месячного возраста нарушения сна чаще обусловлены кишечными коликами. Однако возможны и другие причины: анемия, рахит (в ранней стадии рахита часто отмечается нервно-рефлекторная возбудимость ребенка), повышение внутричерепного давления (гипертензионный синдром) и др. При гипертензионном синдроме у младенцев отмечается беспричинное возбуждение, крик, срыгивания, не связанные с приемом пищи (через 1,5–2 ч после кормления). Как правило, такие дети во время сна сильно запрокидывают голову назад. Конечно, это косвенные признаки гипертензионного синдрома, и только по наличию этих симптомов нельзя ставить диагноз. Необходимы проведение нейросонографии и консультации педиатра и невролога. С 5-месячного возраста (иногда ранее) нарушения сна могут быть обусловлены прорезыванием зубов. У детей раннего возраста наблюдаются нарушения сна и бодрствования — «путают» день с ночью (нарушение циркадианного ритма). У детей после 2-летнего возраста нарушения сна (кроме соматических заболеваний) могут быть обусловлены ночными ужасами и ночными кошмарами. Казалось бы, похожие названия, но между ними есть разница. При ночных кошмарах дети просыпаются ночью с плачем, учащенным сердцебиением и часто в поту. Во время пробуждения они не реагируют на окружение, а утром ничего не помнят. Иногда дети могут сесть на кровать, громко кричать, не подпуская в этот момент к себе родителей. Такие нарушения происходят во время глубокого сна, а не сна со сновидениями. Ночные ужасы (ночные страхи) характеризуются

беспокойством ребенка во сне, криком, но он пробуждается и может рассказать, что ему приснилось «страшное». Дети с ночными ужасами реагируют на родителей и помнят сон [11].

Одна из часто встречающихся причин нарушения сна — дыхательные расстройства, в частности задержка дыхания (апноэ во сне), во многих случаях сопровождающаяся храпением ребенка во сне, беспокойным сном, повышенной потливостью, энурезом (непроизвольным ночным мочеиспусканием), ночными страхами и кошмарами. Кроме этого у детей могут отмечаться задержка роста, утренние головные боли, повышенная возбудимость в течение дня, нарушение внимания и плохая успеваемость [12].

Наиболее часто встречаемым дыхательным расстройством во время сна является обструктивное апноэ сна (ОАС) — потенциально угрожающая жизни пациента ночная асфиксия вследствие снижения тонуса глоточных мышц, приводящая к развитию дневной сонливости, гемодинамическим расстройствам и нестабильности сердечной деятельности [13]. Обструктивное апноэ сна встречается у детей всех возрастных групп от новорожденных до подростков. Наиболее часто ОАС развивается у дошкольников, так как у них наиболее ярко выражена гипертрофия аденоидной и тонзиллярной ткани. У дошкольников распространенность ОАС достигает 2%. Половых различий в распространенности ОАС не выявлено [14].

У взрослых апноэ во время сна определяют как прекращение движения воздушного потока через носовую и ротовую полости в течение 10 и более секунд. Физиологические апноэ, которые могут возникать и у здоровых людей, обычно не превышают этой величины и в основном наблюдаются в периоды засыпания и/или пробуждения, а также в REM-фазу сна [15].

В зависимости от механизма возникновения различают два вида апноэ: обструктивное и центральное. Описываемое ранее так называемое смешанное апноэ в последнее время теряет свою значимость, так как в основе данного вида дыхательного нарушения лежит обструкция верхних дыхательных путей. Поэтому данный вид классифицируется как апноэ обструктивного генеза. В настоящее время является установленным фактом, что около 90% всех эпизодов апноэ во время сна связаны с обструкцией верхних дыхательных путей [16].

Поскольку апноэ сна часто сочетается со снижением проходимости воздуха по верхним дыхательным путям (гипопноэ), принято объединять оба эти состояния в патологический синдромокомплекс — «синдром обструктивных апноэ-гипопноэ сна». В настоящее время для оценки степени тяжести дыхательных расстройств используется индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который предусматривает количественную оценку эпизодов апноэ и гипопноэ за один час сна. О синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна говорят в том случае, когда $ИАГ \geq 5$ [8].

Дыхательные расстройства во время сна могут сопровождаться эпизодами выраженного снижения насыщения артериальной крови кислородом (десатурация крови) и развитием гипоксии сердца, мозга, почек. Нарушения дыхания у спящего ребенка приводят к резкому ухудшению качества сна. Головные боли, постоянная сонливость, раздражительность, снижение внимания и памяти — это лишь часть симптомов, которые может испытывать хронически невысыпающийся ребенок. Ведущим дневным проявлением болезни является избыточная дневная сонливость.

Обструктивное апноэ сна чревато серьезными болезнями. Наиболее тяжелые расстройства — задержка физического и психического развития, легочное сердце. Следует отметить, что эти осложнения при правильной

диагностике и лечении встречаются редко. Тем не менее обращает на себя внимание тот факт, что после аденонозилэктомии дети с обструктивным апноэ сна переживают период бурного роста. Многие исследователи считают осложнениями обструктивного апноэ сна ухудшение познавательных функций, плохую успеваемость в школе, нарушения поведения, расстройства внимания и гиперактивность. В литературе описаны случаи смерти от кардиореспираторной недостаточности вследствие обструктивного апноэ сна [11].

Детская усталость не обязательно проявляется в замедлении деятельности, расслаблении и сонливости, а иногда наоборот — в заметной активизации деятельности, нервозности и чрезмерной подвижности. Некоторые проблемы поведения, характерные для усталого ребенка, соответствуют образцам поведенческого расстройства. У младенца, который страдает нарушением сна, обычно есть и другие поведенческие проблемы. Матери малышей с нарушением сна описывают их как плаксивых, докучливых, назойливых, чувствительных к различным раздражителям, плохо адаптирующихся к разным ситуациям, по сравнению с младенцами, не имеющими проблем со сном. Исследования в группе детей школьного возраста обнаружили связь между нарушениями сна и проблемами поведения и адаптации [17].

Возможно, у ребенка, который от рождения склонен к проблемам поведения, из-за последних развивается нарушение сна. Вероятно, нарушения сна могут привести к тому, что ребенок будет нервный и нетерпеливый, и его будет сложнее лечить. Возможно также, что родительская модель усугубляет и нарушение сна, и поведенческие проблемы.

По статистике существует взаимосвязь между нарушением сна и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Кроме того, недосыпание и усталость вызывают симптомы, схожие с СДВГ.

Склонность к отвлекаемости напрямую связана с нарушениями сна. Младенцы со сверхчувствительностью к сенсорным раздражителям (шум, температура, вкус, цвет) склонны развивать нарушения сна. Чтобы заснуть, ребенок должен отключиться от внешнего окружения и прекратить реагировать на людей, шум, свет и температуру, а также на внутренние раздражители, такие как боль, неудобство и голод. Ребенку, который с рождения чувствителен к любому раздражителю, внешнему или внутреннему, тяжело отключиться от окружающих его раздражителей [18].

Нарушения сна являются чувствительным критерием проблем общей адаптации у детей и взрослых. Нарушения сна связаны с напряжением и тревожностью, депрессией и трудностями адаптации настолько, что входят в число их диагностических критериев.

Взаимосвязь между эмоциональными расстройствами и нарушениями сна сложна. Эмоциональные расстройства приводят к нарушениям сна, наряду с этим недосыпание влияет на контроль над эмоциями и вниманием. Усталость связана с нервозностью, низким порогом отчаяния и неустойчивым настроением. Проблемы сна являются частью диагностики эмоциональных расстройств, тревожности и посттравматического расстройства.

Сильная усталость и апатия могут быть определены как депрессия, тогда как на самом деле они вызваны недосыпанием. В таком случае проблема сна ошибочно диагностируется как признак депрессии, в которой находится ребенок. В литературе описаны случаи подобной ошибочной диагностики, при которых только после лечения нарушения сна исчезло также состояние, схожее с депрессией.

Парадоксальным образом многие исследования продемонстрировали как недосыпание побуждает деятельность и улучшает настроение у тех, у кого диагностировали депрессию. Когда они восполняли недостающие часы сна, депрессия возвращалась.

Сон, чувства и внимание взаимосвязаны одной системой регуляции. В младенчестве потребность во внимании и бодрствовании минимальна, поскольку безопасность и защиту ребенка обеспечивают взрослые. Исследования, в которых участвовали подростки и взрослые, свидетельствуют о двух формах сна в ответ на напряжение: первая — это беспокойство, нервозность и шумливость, сопровождаемые перевозбуждением и трудностями засыпания. Вторая форма — это регрессия, снижение активности, уединение и продолжительный сон. Что касается первой формы нарушения сна — сон является наиболее чувствительным барометром состояния напряжения и страхов. Каждому знакомы проблемы засыпания перед важным экзаменом или волнующим событием. Родители обычно не принимают во внимание то, что напряжение негативно влияет на сон ребенка. Когда ребенок плохо спит, они чаще ищут причину в болезни, температуре, зубах, голоде и т.п. Однако исключительные события и перемены в привычном образе жизни ребенка нарушают его сон. Необходимо проверить вместе с родителями наличие таких перемен, как новая няня или напряжение, которое переживают родители.

Существует взаимосвязь между сном и умственным развитием. Как уже было сказано выше, обработка информации и внесение ее в память происходят во время сна со сновидением. Дети с нарушениями в развитии, при которых ухудшаются познавательные способности, чаще страдают выраженными расстройствами сна. Обнаружено, что низкая учебная успеваемость связана с недостаточным или плохим сном. Найдена связь между показателями сна у новорожденных в их первый день в больнице и их оценками по тесту Бейли в полгода (тест Бейли определяет показатели ментального и психомоторного развития ребенка). Другие обследования обнаружили связь между тяжелыми нарушениями сна (в основном теми, что вызваны проблемами дыхания) и нарушениями умственного развития и низкой академической успеваемостью.

Нарушение сна, безусловно, влияет на физическое развитие ребенка. Так, у маленьких детей гормон роста выделяется преимущественно во сне (в основном — в первой половине ночи, в которой сконцентрированы стадии глубокого сна). Серьезное нарушение сна приводит к нарушению роста. Когда лечат дыхательные нарушения у ребенка, и вследствие этого улучшается сон, происходит также ускорение роста (дыхательные расстройства вызывают особо тяжелые нарушения сна).

Основным методом инструментальной диагностики расстройств сна является ночное полисомнографическое обследование — метод, включающий параллельную регистрацию электроэнцефалограммы ЭЭГ (как правило, многоканальной); электроокулограммы (ЭОГ); электромиограммы (ЭМГ); электрокардиограммы; артериального давления; двигательной активности (общей и в конечностях); дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки; оро-назального тока воздуха; уровня сатурации кислорода в крови; выраженности храпа; температуры тела; эрекции; видеомониторирование. Первые три из вышеперечисленных показателей (ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ) являются базовыми для идентификации стадий и фаз сна. На основании анализа этих показателей строится гипнограмма, отражающая динамику стадий и фаз сна в течение периода регистрации [19].

Ночное полисомнографическое обследование проводится в специально оборудованной палате. Использование

видеокамеры позволяет одновременно с записью физиологических показателей наблюдать за пациентом в течение всей ночи. Для того чтобы видеоизображение было доступно в полной темноте (свет на время исследования выключается), палата оснащается специальной инфракрасной лампой.

Достоинством полисомнографии является то, что она предоставляет точную информацию об архитектуре и микроструктуре сна. Эта информация дает возможность клиницистам оценивать видимые изменения дыхания, изменения ЧСС или насыщения крови кислородом в рамках контекста физиологии сна и в то же самое время фиксировать влияние нарушений дыхания во сне на качество сна пациента [20].

Методика не имеет серьезных противопоказаний, не вызывает дискомфорта и позволяет наблюдать физиологический сон пациента в условиях, очень близких к привычным. Все это позволяет успешно проводить исследование детям всех возрастных категорий.

Полисомнография является ценным диагностическим методом, позволяющим объективизировать расстройства сна и с высокой точностью установить причину расстройства в каждом конкретном случае [21].

Полисомнографическое исследование решает также несколько важных задач. Во-первых, это полифункциональный мониторинг, который дает огромный объем информации по различным функциональным системам. Во-вторых, информация, получаемая при проведении данного исследования, характеризует функциональные системы во время сна. Ведь до последнего времени врачу были мало известны особенности работы различных функциональных систем в этот период. К тому же сон воспринимался и воспринимается многими как некое стационарное состояние, в течение которого происходит «отдых» физиологических систем организма. И, в-третьих, информация, получаемая по каждому из параметров, в случае сопоставления с другими параметрами, дает качественно новую информацию, необходимую врачу для принятия правильного решения о терапевтической тактике. Можно сказать, что

полисомнографическое исследование замыкает цикл функциональных методов исследования, создавая наиболее полную картину состояния функциональных систем организма в целом [22].

Полисомнографическое обследование является золотым стандартом для диагностики расстройств сна и оценки результатов лечения.

Возможности полисомнографического обследования следует использовать как для диагностики патологических состояний, возникающих непосредственно во время сна, так и для выявления вероятных нарушений сна при патологических состояниях, проявляющихся, главным образом, во время бодрствования.

Педиатрическая полисомнография является одной из наиболее быстро растущих областей клинической медицины сна. Возросшие запросы на такие исследования требуют также подготовки соответствующих специалистов, врачей и технологов, а также расширения наших познаний, которые пока в значительной степени ограничиваются медициной сна у взрослых и устаревшей педиатрической информацией. Клиницисты и технологи нуждаются в точной, современной информации, соответствующей применению полисомнографического обследования в детской практике, процедурам для создания стандартизированных протоколов, согласно которым лаборатории нарушений сна могут проводить и интерпретировать исследования сна у детей. Необходимы соответствующие научные и образовательные материалы, относящиеся в частности к распознаванию педиатрического апноэ, предикторов развития синдрома внезапной смерти младенца, современной методологии, благодаря которой клиницисты смогут диагностировать и лечить нарушения сна у младенцев и детей любого возраста. Практикующие врачи должны также разбираться в нормальном развитии механизмов сна и дыхательного контроля [10].

Работа с детьми — это сложный, но благородный и вознаграждаемый опыт, и правильный диагноз и лечение нарушений сна могут помочь таким детям максимально улучшить качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Баранов А.А., Игнатъева Р.К. Профилактика расстройства сна у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 80–81.
2. Избранные лекции по неврологии / Под ред. В.Л. Голубева. — М.: Эйдос Медиа, 2004. — С. 12–19, 338–394.
3. Abad V.C., Guilleminaut C. Sleep and psychiatry // *Dialogues in clinical neuroscience*. — 2005. — V. 7, № 4. — P. 291–303.
4. Dagan Y., Borodkin K. Behavioral and psychiatric consequences of sleep-wake schedule disorders // *Dialogues in clinical neuroscience*. — 2005. — V. 7, № 4. — P. 357–365.
5. Muzet A. Alteration of sleep microstructure in psychiatric disorders // *Dialogues in clinical neuroscience*. — 2005. — V. 7, 4. — P. 315–321.
6. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. — М.: Эйдос медиа, 2002. — С. 310.
7. Вейн А.М. Бодрствование и сон. — М.: Наука, 1979. — С. 393.
8. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures // *Sleep*. — 1997. — V. 20. — P. 406–422.
9. Захаров А.И. Неврозы у детей и психотерапия. — СПб.: Союз, 2004. — С. 336.
10. Полуэктов М.Г., Троицкая Н.Б., Вейн А.М. Нарушение сна детей в амбулаторной практике. — Сомнологический центр МЗ РФ, М., 2001.
11. National Institutes of Health. Consensus development conference on infantile apnea and home monitoring, 1986 // *Pediatrics*. — 1987. — № 79. — P. 292–299.
12. Fletcher E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S. et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — V. 103, № 2. — P. 190–195.
13. Бабак С.Л., Голубев Л.А., Григорьянц Р.А. Расстройства дыхания во время сна. — М., 1999. — С. 136.
14. Кельмансон И.А. Нарушения дыхания во сне у детей. — СПб.: Специальная литература, 1997. — С. 160.
15. American Thoracic Society. Sleep apnea, sleepiness, and driving risk // *Am. J. Respir. Care Med.* — 1994. — V. 150. — P. 1463–1473.
16. Lugaresi E., Coccagna G., Cirignotta F. et al. Breathing during sleep in man in normal and pathological conditions // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1978. — № 99. — P. 35–45.
17. Темина П.А., Никонова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей. Руководство для врачей. 2-е изд. — М.: Медицина, 1999. — С. 488–514.
18. Glotzbach S., Ariagno R., Harper R. Sleep and the sudden infant death syndrome. — 1995. — P. 231.
19. Дорохов В.Б. Применение компьютерных полисомнографических полиграфов в психофизиологии и для клинических исследований // *Физиология человека*. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 105–112.
20. Белов А.М. Анализ процесса сна при полисомнографии. — М., 2000. — С. 81.
21. Бутков Н. Высокие стандарты в медицине сна и полисомнографии. — Школа клинической полисомнографии, Медфорд, США, 2005. — С. 74–75.
22. Калинин А.Л. Полисомнографическое исследование // *Функциональная диагностика*. — 2004. — № 2. — С. 61–65.

Оригинальная статья

А.М. Мамедъяров, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова, Н.Ю. Семенова, Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности спектров мощности ЭЭГ у детей, больных бронхиальной астмой, при функциональных пробах и в условиях отрицательной эмоциональной активации

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕКТРОВ МОЩНОСТИ ЭЭГ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОКОЯ И ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ. ПОЛУЧЕННЫЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДАННЫЕ О ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОСТОЯНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОКОЯ И ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ УКАЗЫВАЮТ НА ПОВЫШЕННУЮ ТОНИЧЕСКУЮ АКТИВАЦИЮ МОЗГОВЫХ РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМ ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЭЭГ, ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ, СПЕКТР МОЩНОСТИ, ДЕТИ.

74

Контактная информация:

Мамедъяров Аяз Магерамович,
кандидат медицинских наук,
заведующий отделением
восстановительного лечения детей
с болезнями нервной системы
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 10.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Развитие ребенка в условиях тяжелой соматической патологии не может не сказаться на формировании его личности, особенностях взаимоотношений с родителями, сверстниками и возможностях адаптации в целом. С другой стороны, известно, что соматический недуг часто сопряжен с преморбидными особенностями функционирования центральной нервной системы (ЦНС), что в свою очередь определяет специфику течения болезни, придавая ему психосоматическую окраску [1–3].

Актуальным аспектом при изучении психосоматических проявлений является вопрос о состоянии ЦНС у больных, поскольку известно, что в клинической картине заболеваний этого круга одновременно присутствуют и соматические, и психопатологические нарушения [1, 2, 4–6]. Так, течение бронхиальной астмы сопровождается церебральными нарушениями: у больных бронхиальной астмой отмечают головная боль, вялость, психоэмоциональные нарушения. Приступный период болезни характеризуется

**A.M. Mamedyarov, L.S. Namazova, L.M. Kuzenkova,
N.Y. Semenova, R.M. Torshkhoeva**

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

**Particularities of power-density
spectrums of EEG in conditions
of physiological rest and
negative emotional activation
in healthy and in patients
with bronchial asthma**

THE ARTICLE PRESENTS THE RESULTS OF THE INVESTIGATION OF INDICES OF POWER-DENSITY SPECTRUMS OF EEG IN HEALTHY AND IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN CONDITION OF PHYSIOLOGICAL REST AND NEGATIVE EMOTIONAL ACTIVATION. THE FINDINGS OF THIS RESEARCH ABOUT THE DISORGANIZATION OF ELECTROBIOLOGICAL ACTIVITY OF BRAIN IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA SHOW ON THE INCREASED TONIC ACTIVATION OF THE BRAIN CONTROLLING SYSTEMS DURING THIS DISEASE.
KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, EEG, EMOTIONAL ACTIVATION, POWER-DENSITY SPECTRUM, CHILDREN.

выраженным вегетативным компонентом (нарушения сна, эмоциональной сферы, абдоминальным синдромом). Для многих больных характерно преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Неинвазивным и адекватным методом определения функционального состояния ЦНС, стволовых и гипоталамических структур головного мозга, корково-подкорковых взаимоотношений является электроэнцефалография (ЭЭГ). Количественный и качественный анализ показателей ЭЭГ позволяет понять физиологические процессы становления и адаптационно-компенсаторные реакции регуляторных систем организма ребенка и приспособление его к условиям жизни.

Сведения о нарушении биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга у больных бронхиальной астмой представлены в немногочисленных публикациях. При исследовании ЭЭГ у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой, выявлены диффузные и региональные изменения, отражающие влияние местных факторов на нейроны коры мозга [6–8]. Изменения биопотенциалов мозга при бронхиальной астме непосредственно связаны с гипоксией, которая сопровождается растройством высших корковых функций, нарушением соотношений различных уровней ЦНС с выходом из-под контроля диэнцефально-стволовых отделов мозга. Сопоставления ЭЭГ с данными клинической картины при бронхиальной астме свидетельствуют о параллелизме в нарастании изменений ЭЭГ и ухудшении течения болезни, о взаимосвязи биоэлектрической активности головного мозга с реактивностью бронхального дерева [9].

В свете вышеизложенного целью исследования является анализ и изучение нейродинамических процессов у детей, больных бронхиальной астмой, как в состоянии физиологического покоя, так и при различных функциональных нагрузках. В задачи исследования входило определение основных нейрофизиологических изменений с оценкой состояния центральной нервной системы, неспецифических регулирующих структур мозга при бронхиальной астме у детей, а также исследование влияния отрицательной эмоциональной активации на электрофизиологические показатели.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено электроэнцефалографическое исследование 106 детям школьного возраста, больным бронхиальной астмой, с длительностью болезни 2–10 лет. Регистрацию ЭЭГ проводили на цифровом энцефалографе с последующим математическим анализом. В качестве референтного использовался объединенный ушной электрод. Запись ЭЭГ осуществлялась в состоянии физиологического покоя при закрытых глазах, с проведением стандартных функциональных проб (фотостимуляцией, гипервентиляцией). Оценка ЭЭГ проводилась с учетом литературных данных об особенностях электрической активности головного мозга у здоровых детей [10–11]. Контрольную группу составили практически здоровые дети школьного возраста ($n = 60$). В исследовании с эмоциональными сенсорными нагрузками приняли участие 20 практически здоровых подростков

(6 мальчиков, 14 девочек) и 31 ребенок с бронхиальной астмой средней степени тяжести (9 мальчиков и 22 девочки), сопоставимые по возрасту.

Для модели вызванной отрицательной эмоциональной активации использовалась стимуляционная система, состоящая из сбалансированных по элементам сценария видеофрагментов цветных звуковых фильмов длительностью 3–4,5 мин, которые предъявлялись последовательно на мониторе стимулирующего компьютера. Для динамической эмоциогенной стимуляции использовались два аффективных видеофрагмента аверсивного содержания. В качестве контрольного условия в начале и в конце видеостимуляции предъявлялись два эмоционально нейтральных видеофрагмента. Во время предъявления видеофрагментов регистрировалась ЭЭГ.

Для спектрального анализа применялся метод быстрого преобразования Фурье. В анализ включали фрагменты безартефактной ЭЭГ для каждого экспериментального условия. Полученные значения мощности усреднялись в пределах основных частотных полос и подвергались логарифмированию для нормализации распределения.

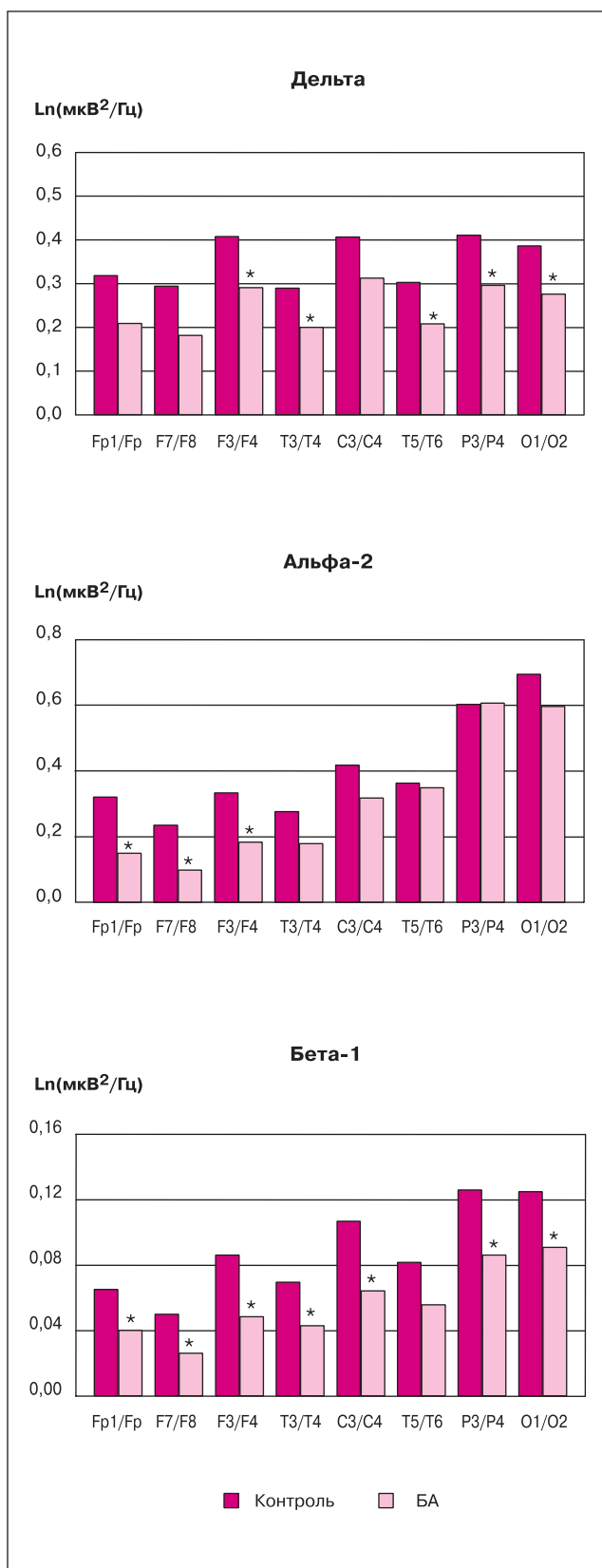
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При визуальной оценке биопотенциалов мозга по данным ЭЭГ у 61% больных БА выявились различные отклонения БЭА головного мозга, которые часто были связаны с нарушением функционального состояния срединных структур мозга (в 54% случаев). Неустойчивость, неравномерность альфа-ритма отмечалась у 46% детей, отсутствие альфа-ритма как доминирующего — у 15%, у 31% — нарушение зональных различий. Изменение амплитудного уровня БЭА мозга имела у 19% пациентов, амплитудная региональная асимметрия — у 26% больных. У 54% обследованных детей отмечалась диффузная патологическая активность в виде острых волн, большого количества полифазных потенциалов. Анализ изменения БЭА мозга при функциональных пробах выявил неадекватную реакцию на фотостимуляцию у 11%, усиление реакции на гипервентиляцию — у 24% детей.

Изменения на ЭЭГ коррелировали с особенностями течения бронхиальной астмы (тяжестью, длительностью болезни). Среди детей с легкой формой бронхиальной астмы нормальный тип ЭЭГ отмечен у 67%, при средне-тяжелой — у 40%, при тяжелой форме бронхиальной астмы — у 11% детей. При давности бронхиальной астмы более 5 лет в 1,5 раза чаще наблюдалась дисфункция стволовых структур, диффузные изменения БЭА, усиленная реакция на гипервентиляцию и в 2 раза реже встречался нормальный тип ЭЭГ.

По данным спектров мощности ЭЭГ в условиях физиологического покоя биоэлектрическая картина здоровых детей характеризовалась нормальными гармоничными профилями во всех диапазонах и классически выраженным передне-задним градиентом распределения мощности альфа-1 и альфа-2 диапазона частот. В пробе на открывание глаз наблюдалась десинхронизация во всех исследованных диапазонах частот ЭЭГ в передне-заднем направлении с большей выраженностью в задней коре.

Рис. 1. Распределение абсолютных значений мощности у контрольной группы и больных с бронхиальной астмой в состоянии контролируемого покоя (закрытые глаза)



Примечание:

* — достоверность различий между контрольной группой и больными с бронхиальной астмой при $p < 0,05$.

Анализ ЭЭГ затылочной и теменной зон с определением длительности волн, их амплитуды и спектральной мощности основных ритмов показал, что усредненные изучаемые показатели у детей, больных бронхиальной астмой, существенно не отличаются от здоровых детей. Отмечено некоторое снижение спектральных мощностей в возрасте 12–17 лет у больных с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми детьми в ряде частотных диапазонов. В этом возрасте у больных бронхиальной астмой обнаружены сниженные значения мощности дельта-волн в лобных, центральных и теменно-затылочных областях, альфа-волн в передней коре и бета-активности по всему корковому плану (рис. 1). Анализ реактивности центральной нервной системы на гипервентиляцию позволил выявить достоверные различия между здоровыми и больными бронхиальной астмой детьми. В обеих группах отмечалось усиление спектральной мощности медленноволновой активности, но появление дельта-активности в виде вспышек или диффузного ритма было чаще у детей с бронхиальной астмой, что отражалось в резком возрастании спектров мощности дельта-, тета-диапазонов частот. Обнаружено также различие в длительности восстановительного периода после пробы с гипервентиляцией с увеличением его у больных бронхиальной астмой детей.

При активации с помощью слабой сенсорной стимуляции (реакция на открывание глаз) в группе здоровых детей наблюдается десинхронизация ритмики ЭЭГ по всем зонам, с большей выраженностью в задней коре. У больных бронхиальной астмой выявлено уменьшение величины реакции десинхронизации по сравнению со здоровыми в альфа-диапазоне в передней коре, а изменения в бета-диапазоне — в передней, центральной и средне-височной коре (рис. 2). Такое снижение реакции десинхронизации в условиях слабой сенсорной стимуляции у больных бронхиальной астмой является, видимо, компенсаторной реакцией и может указывать на преобладание активности системы торможения. При восприятии эмоционально нейтральной информации различия в реактивности между контрольной группой и больными бронхиальной астмой были выражены достаточно слабо и не достигали уровня статистической значимости.

В условиях отрицательной эмоциональной активации (предъявление аверсивного видеоклипа) подростки контрольной группы демонстрируют снижение мощности ЭЭГ в дельта-, тета- и альфа-полосах наряду с увеличением мощности в высокочастотном бета-диапазоне. Больные бронхиальной астмой в условиях отрицательной эмоциональной активации имели извращенную реакцию увеличения мощности (синхронизация) в дельта-полосе в центральной, теменной и затылочной коре одновременно с уменьшением реакции десинхронизации в альфа-диапазоне частот в передней и задней коре (рис. 3).

Заключение. Результаты анализа реактивности ЭЭГ в ответ на функциональные пробы указывают на различия между подростками контрольной группы и больными

Рис. 2. Особенности реактивности биоэлектрической активности мозга по данным спектров мощности ЭЭГ в условиях сенсорной (реакция открывания глаз) стимуляции у контрольной группы и больных бронхиальной астмой

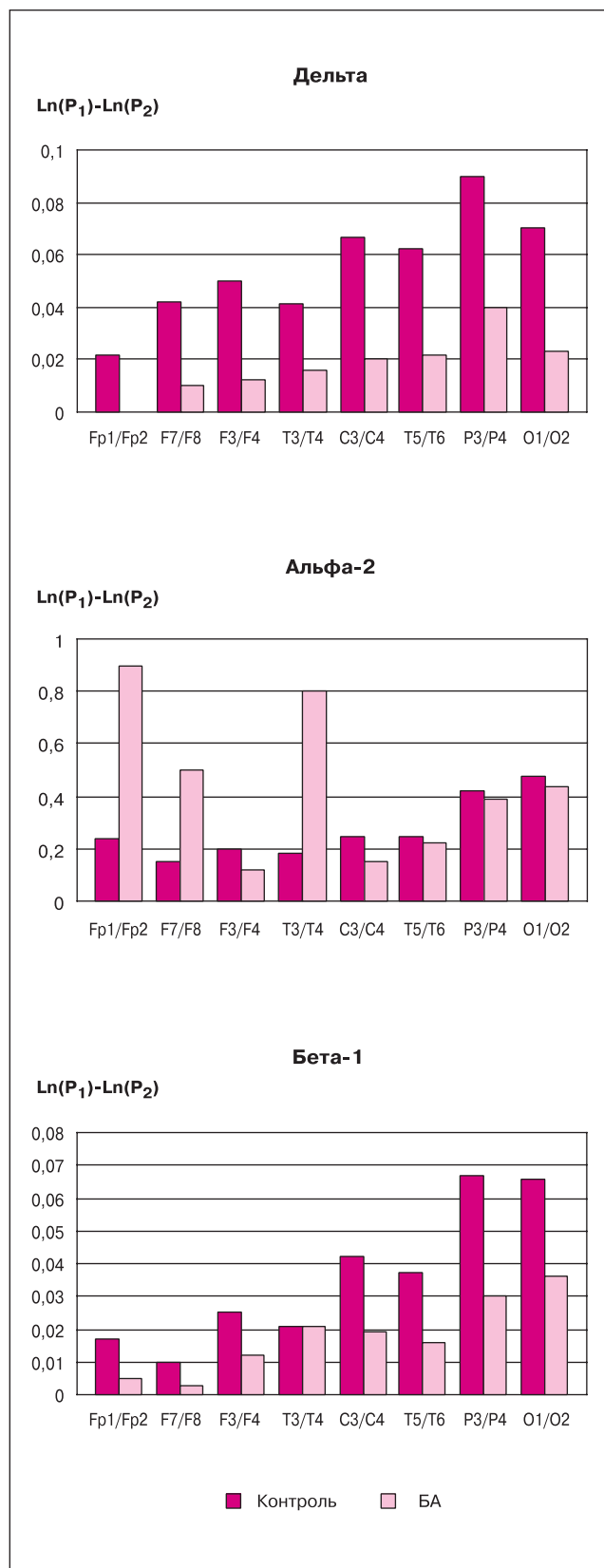
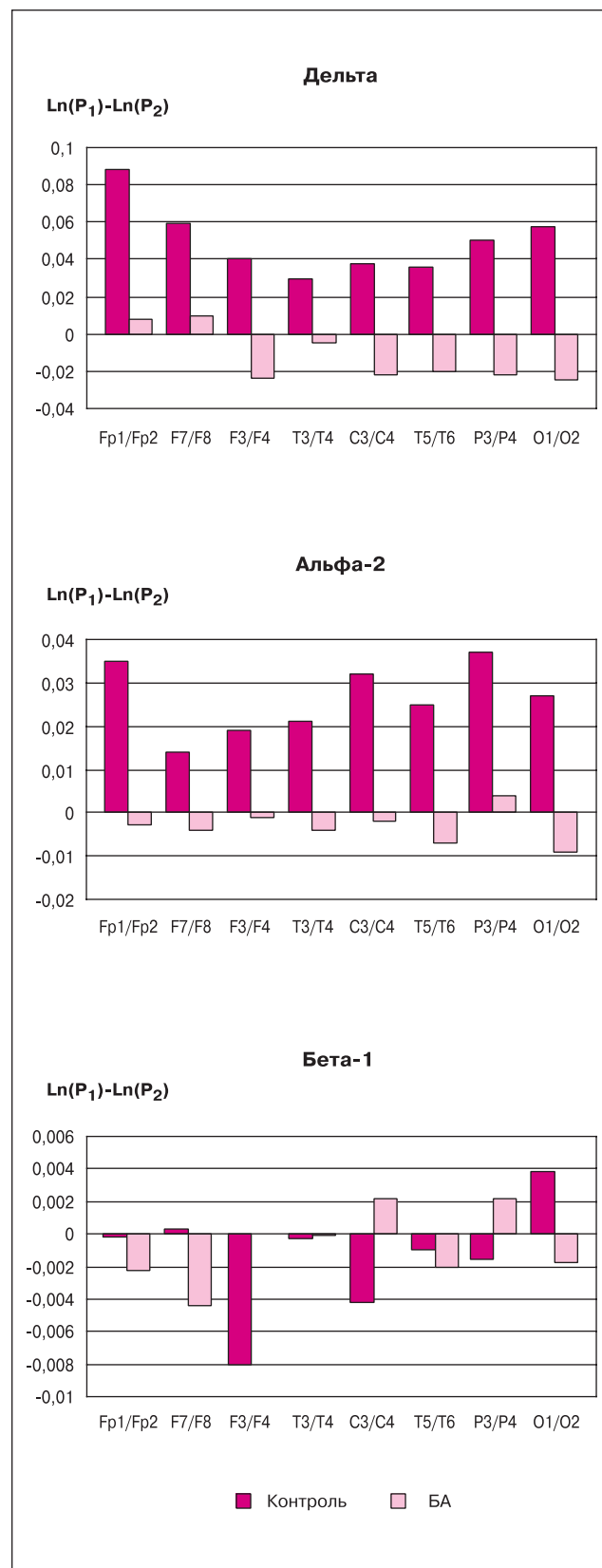


Рис. 3. Особенности реактивности биоэлектрической активности мозга по данным спектров мощности ЭЭГ в условиях отрицательной эмоциональной (просмотр аверсивного видеоклипа) стимуляции у контрольной группы и больных с бронхиальной астмой



ми бронхиальной астмой как по амплитуде, так и по направленности реакций изменений спектральной мощности основных нейрофизиологических ритмов. В основе данного явления лежат нарушения реактивности мозговых регулирующих систем по тормозному типу в ответ на стрессовую провокацию.

Таким образом, с учетом существующих в настоящее время представлений о функциональной роли различных частотных диапазонов ЭЭГ, полученные нами данные о дезорганизации биоэлектрической активности мозга у больных бронхиальной астмой в состоянии физиологического покоя и функциональных проб указывают на дисфункцию и повышенную активацию мозговых регулирующих систем [4]. Это подтверждается ослаблением реакции десинхронизации в ответ на слабую сенсорную стимуляцию (реакция на открывание глаз) и усилением синхронизации в ответ на гипервентиляционную пробу. Дополнительная активация, вызываемая неспецифической аверсивной стимуляцией, на фоне исчерпанных резервных возможностей мозговых активирующих систем у больных бронхиальной астмой сопровождается развитием процессов охранительного торможения по всем корковым отведениям, отражающихся в усилении спектральной мощности дельта-диапазона частот.

ЭЭГ-исследование выявило у больных бронхиальной астмой признаки повышенной возбудимости преимущественно диэнцефальных структур мозга. Участие этих отделов ЦНС в патогенезе психосоматических расстройств объясняется двойственной функцией гипоталамо-диэнцефальных структур, которые, осуществляя интеграцию вегетативно-гуморального регулирования, в то же время, играют важную роль в организации поведения, в формировании его эмоциональных и мотивационных аспектов.

Выводы

1. Изменения БЭА мозга у детей с бронхиальной астмой отражают, в основном, дисфункцию и повышенную активацию неспецифических регулирующих структур мозга.
2. Особенности клинической картины бронхиальной астмы (тяжесть и длительность заболевания) влияют на появление патологических изменений на ЭЭГ.
3. Особенности реактивности ЦНС в ответ на отрицательную сенсорную стимуляцию доказывают участие гипоталамо-диэнцефальных отделов головного мозга в патогенезе психосоматических расстройств, в формировании поведения, эмоциональных нарушений у больных бронхиальной астмой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Труфакин С.В., Валеев Р.Г., Афтанас Л.И., Козлов В.А. Особенности механизмов вегетативной регуляции при психосоматических заболеваниях: бронхиальная астма и ревматоидный артрит // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — № 4 (118). — С. 53–58.
2. Kiecot-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future // Psychosom. Med. — 2002. — V. 64, № 1. — P. 15–28.
3. Foster P.S. The covariation of cortical electrical activity and cardiovascular responding // Int. J. Psychophysiol. — 2004. — V. 52, № 3. — P. 234–255.
4. Афтанас Л.И. Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ. — Новосибирск, 2000. — С. 126.
5. Валеев Р.Г., Труфакин С.В., Лещинская В.В. и др. Анализ биоэлектрической активности головного мозга в условиях физиологического покоя и отрицательной эмоциональной активации у больных с психосоматическими расстройствами: (I) бронхиальная астма // Бюллетень СО РАМН, 2005. — № 3 (117). — С. 52–58.
6. Карашуров С.А. Особенности мозгового кровообращения и биоэлектрической активности головного мозга у больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. — 1996. — № 1. — С. 34–35.
7. Абрамова Т.Я., Кожевников В.С., Абрамов В.В. и др. Функциональная асимметрия полушарий головного мозга как фактор патогенеза бронхиальной астмы. Структурно-функциональные и нейро-химические закономерности асимметрии и пластичности мозга. — М.: Икар, 2005.
8. Федосова Н.Н., Цюрюпа В.Н., Власова В.И. Церебральная гемодинамика и электроэнцефалографические показатели у больных бронхиальной астмой // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 3. — С. 72–77.
9. Семенова Н.Ю., Реутова В.С., Ширяева И.С. Выраженность нейрофизиологических изменений в зависимости от клинико-функциональных данных у детей с бронхиальной астмой // Современные наукоемкие технологии. — 2005. — № 1. — С. 117–118.
10. Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. // Детская клиническая электроэнцефалография. Руководство для врачей. — 1995. — С. 204.
11. Семенова Н.Ю. Возрастные особенности показателей спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ у детей // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2006. — № 31. — С. 220–237.

Питание и иммунитет

От редакции:

Расширение рамок журнала «Педиатрическая фармакология» за счет введения рубрики «Питание и иммунитет», надеемся, найдет положительный отклик у читателей. Публикации в этом разделе журнала ставят перед собой цель — облегчить одну из важнейших задач врача — выбор нужного, наиболее подходящего для данного пациента продукта питания из большого количества имеющихся в нашем распоряжении продуктов.

В раннем детстве предельно остро стоят вопросы нутритивного обеспечения тонких дифференцировок иммунной системы, костной и нервной ткани, головного мозга, сосудов, скелетных мышц и миокарда, эндокринного аппарата репродукции. Субоптимальное поступление с рационом железа, селена, йода, цинка, кальция и т.д. может быть достаточным основанием для нарушений в формировании иммунитета, интеллекта, опорно-двигательного аппарата или соединительной ткани в целом, репродуктивной сферы, снижения физической работоспособности и сроков предстоящей жизни в связи с заболеваниями уже во взрослом периоде.

Все вышесказанное в значительной степени отличается от диетологических представлений недавнего прошлого. В результате развития науки нутрициологии и появления новых дисциплин, например нутригеномики, существенно расширились наши представления о роли нутриентов по отношению к функции генома. Стало известно, что компоненты пищи (жирные кислоты, железо, селен, фотохимические вещества) могут быть регуляторами экспрессии генов, осуществляя влияние на функцию белков.

Таким образом, известное изречение гениального Гиппократы: «Да будет наша пища — лекарством, а лекарство — пищей» обретает новое понимание и смысл в современном мире.

Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Т.В. Габрусская, Е.А. Лобанова-Дайн

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Иммунитет: традиционные представления и новые данные о формировании иммунного ответа в онтогенезе

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ КЛАССИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ, СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ, МЕХАНИЗМЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО И АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТОВ. НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ НОВЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОКАЗАНЫ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ОНТОГЕНЕЗЕ, РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ АДЕКВАТНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ, ИММУННЫЙ ОТВЕТ, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ, ЦИТОКИНЫ, НОВОРОЖДЕННЫЙ РЕБЕНОК, ГРУДНОЕ МОЛОКО, ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА.

79



Ведущая рубрики:

Булатова Елена Марковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, главный специалист по питанию детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. (812) 542-51-21. Статья поступила 11.03.2008 г., принята к печати 14.08.2008 г.

Давно известно, что человек, перенесший заразную болезнь, как правило, второй раз ею не заболевает. Об этом упоминал еще древнегреческий историк Фукидид в своей «Истории...» (около 460–400 лет до н.э). Официально признанной науку иммунологию считают с 1881 г., когда Луи Пастер во французской Академии сделал свой доклад о возможности использования аттенуированных штаммов микроорганизмов для создания искусственного иммунитета.

Многочисленные попытки выяснения механизмов, определяющих устойчивость организма против возбудителя, увенчались созданием двух теорий иммунитета — фагоцитарной, сформулированной в 1887 г. И.И. Мечниковым, и гуморальной, выдвинутой в 1901 г. П. Эрлихом. Длительное время эти две концепции противопоставлялись друг другу. Дальнейшее развитие иммунологии показало, что гуморальные и клеточные реакции иммунитета осуществляются в тесном взаимодействии. В 1964 г. австралийский ученый Ф. Бернет сформулировал положение о том, что с помощью иммунитета осуществляется постоянный надзор за обеспечением генетического гомеостаза: «Величайший смысл иммунитета, по-видимому, заключается в той роли, которую он играет в процессах, направленных на поддержание структурной и функциональной целостности любого сложного организма... Центральным биологическим механизмом является механизм распознавания «своего» и «чужого» [1].

Необходимость такого постоянного иммунного надзора обусловлена тем, что тело млекопитающих состоит из генетически идентичных клеток. В то же вре-

E.M. Bulatova, N.M. Bogdanova, T.V. Gabrusskaya, E.A. Lobanova-Dayn

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Immunity: traditional assumptions and new data on the immune response formation in ontogenesis

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE KEY ISSUES OF THE CLASSICAL IMMUNOLOGY, MODERN DEFINITION OF THE IMMUNITY AND IMMUNOLOGIC TOLERANCE, MECHANISMS OF THE SPECIFIC AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES. BASED ON THE DATA OF THE NEW SCIENTIFIC RESEARCH, THE AUTHORS SHOWED PECULIARITIES IN THE DEVELOPMENT OF THE IMMUNE SYSTEM AND ANTICONTAGIOUS IMMUNE RESPONSE IN ONTOGENESIS, THE ROLE OF THE BREAST FEEDING IN THE FORMATION OF AN ADEQUATE IMMUNE RESPONSE.

KEY WORDS: IMMUNOLOGIC REACTIVITY, IMMUNE RESPONSE, FOOD ALLERGY, CYTOKINES, NEWBORN, BREAST MILK, BREAST MILK OLIGOSACCHARIDES.

мя постоянно происходят спонтанные мутации, вследствие чего на один миллион нормальных клеток образуется одна мутантная. В результате в организме одновременно может находиться около 10 миллионов мутантных, в том числе раковых, клеток. В процессе эволюции сформировались уникальные механизмы самозащиты. Их действие направлено против любых генетически чужеродных организму и, следовательно, опасных для него клеток, включая собственные мутантные, различные микроорганизмы, а также синтезируемые ими чужеродные вещества, способные нарушить генетический гомеостаз.

По определению Р.В. Петрова (1989), иммунитет рассматривают «как целостную систему биологических механизмов самозащиты организма, с помощью которых он распознает и уничтожает все чужеродное, то есть генетически отличающееся от него, если оно проникает в организм или возникает в нем» [2].

КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Иммунологическая реактивность — реакция на конкретный антиген — определяется иммунной системой. Она состоит из центральных (первичных) и периферических (вторичных) органов и тканей, которые объединены функционально.

Центральные органы — костный мозг и вилочковая железа — первый структурный уровень иммунной системы. К периферическим органам относят лимфатические узлы, селезенку, лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками желудочно-кишечного, респираторного, мочевыделительного трактов (мукозальная иммунная система), и с кожей, а также участки эктопической лимфоидной ткани. Основное место, в котором происходит контакт организма с различными чужеродными агентами, — кишечник. Именно поэтому кишечник является самым большим иммунным органом человека. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, каждая четвертая клетка является иммунологически активной.

В костном мозге образуется полипотентная стволовая клетка — общий предшественник всех клеток грануло-, эритро- и лимфопоэза: гранулоцитов, моноцитов, эритроцитов, тромбоцитов, некоторых естественных киллеров, Т и В лимфоцитов.

Гранулоциты, основную массу которых составляют нейтрофилы, — «профессиональные» фагоциты. За счет адгезии и хемотаксиса нейтрофилы покидают сосуды и скапливаются в месте воспаления. На их поверхности присутствуют рецепторы к комплементу и иммуноглобулинам, что облегчает захват нейтрофилами материала, покрытого этими молекулами в процессе иммунного ответа. Фагоциты поглощают чужеродные частицы, расщепляют их своими лизосомальными ферментами, токсическими радикалами кислорода, галогеноксидами, «обнажая» чуждые организму антигенные структуры. При этом фагоциты секретируют интерферон (IFN) и интерлейкин 1 (IL 1), служащие сигнальными молекулами для активации лимфоцитов. Кроме того, при фагоцитозе образуются медиаторы воспаления — лейкотриен В (LT В), пептидные факторы, обеспечивающие хемотаксис и факторы миграции, благодаря чему в очаг проникновения «чужих» антигенов привлекаются фагоциты и иммунокомпетентные клетки. Монокитарно-макрофагальные клетки, пройдя стадию циркулирующей клетки (моноцита), мигрируют в ткани и превращаются в различные тканевые макрофаги.

Фиксированные тканевые макрофаги в коже называются клетками Лангерганса, в слизистых оболочках — дендритными клетками Гринштейна, в печени — купферовскими клетками. В отличие от гранулоцитов, макрофаги имеют непосредственное отношение к специфическому иммунному ответу, выполняя антигенпрезентирующую функцию [3].

Созревание В лимфоцитов продолжается в костном мозге, а созревание и дифференцировка Т лимфоцитов — в вилочковой железе, в которую мигрируют ранние предшественники Т клеток. Поступившие с током крови в вилочковую железу ранние предшественники Т клеток фиксируются в корковом слое, а затем мигрируют в медуллярный слой. На наименее зрелых, субкапсулярно расположенных лимфоцитах, не выявляют ни Т клеточного рецептора (TCR), ни поверхностных маркеров зрелых Т лимфоцитов. В процессе продвижения к мозговому слою и созревания лимфоциты экспрессируют Т клеточный и многие другие рецепторы, а также антигены системы главного комплекса гистосовместимости (HLA), которые в дальнейшем опосредуют их тесное взаимодействие с большими эпителиальными, дендритными клетками и макрофагами, в результате которого происходит селекция лимфоцитов [4]. В ходе этой селекции 95% клеток подвергаются апоптозу, и только малая их часть выходит в периферические ткани и может участвовать в иммунном ответе [2].

На долю Т клеток в крови приходится 75% общего количества лимфоцитов. Все они отличаются друг от друга наличием на мембране особых рецепторов — CD-молекул. В зависимости от CD-рецептора Т лимфоциты делят на 7 основных субклассов, объединенных в три группы: Т хелперы, или активаторы, Т эффекторы (Т цитотоксические лимфоциты), Т регуляторы (Т супрессоры, Т контрсупрессоры). Кроме того, существуют различные варианты Т клеток иммунной памяти [4]. Эти CD-рецепторы в отличие от антител и рецепторов В лимфоцитов не распознают свободно циркулирующие антигены. Они распознают только те чужеродные вещества, которые представляют им клетки организма в комплексе с антигенами HLA I или II классов. Разные Т лимфоциты распознают разные собственные антигены (белки системы HLA).

Т хелперы распознают клетки, имеющие антигены HLA II класса (макрофаги, В лимфоциты и некоторые другие) и представляемые ими чужеродные антигены. Белки HLA II класса связывают чужеродный антиген в макрофагах в ходе процессинга, выносят его на поверхность мембраны макрофага, и в таком виде этот антиген представляется Т хелперам, которые также распознают чужеродный антиген с помощью своих рецепторов и при участии своих белков HLA II класса. В лимфоциты также представляют чужеродные антигены Т хелперам, используя собственные белки HLA II класса. Таким образом, Т хелперы осуществляют регуляцию иммунного ответа, стимулируя В лимфоциты, а также другие Т клетки, специализированные по отношению к данному антигену. Т хелперы необходимы для превращения В лимфоцитов в антителообразующие клетки и клетки памяти.

Т цитотоксические лимфоциты распознают клетки, несущие антигены HLA I класса, и чужеродные антигены, представляемые ими. Основное назначение Т цитотоксических лимфоцитов — обеспечение противовирусного, противоопухолевого и трансплацентарного иммуни-

тета. Т киллеры разрушают клетки трансплантата, опухолевые клетки и клетки, несущие вирусные, бактериальные и другие антигены.

Т супрессоры подавляют функции определенных эффекторных Т и В клеток и обеспечивают иммунологическую толерантность.

Отбор клеток по способности распознавать свои собственные антигены является определяющим условием дальнейшего внутритимусного развития Т лимфоцитов. В тех случаях, когда распознаются антигены I класса, лимфоциты выбирают путь развития в сторону Т киллеров (маркер CD8+). Если распознавание связано с антигенами II класса, активированные тимоциты трансформируются в Т хелперы (маркер CD4+) [5].

Кроме Т цитотоксических лимфоцитов киллерными функциями обладают естественные (природные) киллеры (NK). Хотя NK относят к лимфоцитам, они не обладают свойствами ни зрелых В, ни зрелых Т лимфоцитов и имеют свойственные только им маркеры. В отличие от Т цитотоксических лимфоцитов активность NK клеток не зависит от представления им чужеродных антигенов молекулами HLA I класса. Они способны распознавать и лизировать различные опухолевые клетки [4].

На В лимфоциты приходится 10–15% лимфоцитов крови. Созревание В лимфоцитов в костном мозге сопровождается формированием специфических иммуноглобулинов классов М, А, G, E, D, синтез и секреция которых В клетками происходят после антигенной стимуляции. В лимфоциты воспринимают антигенный стимул от макрофагов и моноцитов, активируются, размножаются и дают начало плазматическим клеткам, которые синтезируют специфические для данного антигена иммуноглобулины. Не все индуцированные антигеном В лимфоциты подвергаются дифференцировке до конца. Часть из них после нескольких циклов деления перестает размножаться и образует субклон клеток памяти (из одной В клетки образуется около 1000 клеток памяти, таким же образом образуются клетки памяти из Т лимфоцитов). Клетки памяти определяют продолжительность приобретенного иммунитета [6].

Для распознавания всего многообразия антигенов окружающей среды иммунная система должна вырабатывать не менее 10^6 антител различной специфичности. Специфичность антител определяется аминокислотной последовательностью переменных областей легких и тяжелых цепей.

Все лимфоидные органы связаны между собой кровеносными и лимфатическими сосудами. Перемещаясь по этим сосудам, лимфоциты получают информацию об антигене и передают ее во все органы иммунной системы.

ВРОЖДЕННЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Существует две формы иммунного ответа: врожденный (неспецифический) и приобретенный (адаптивный, специфический), которые могут рассматриваться и как две стадии единого процесса защиты организма. Неспецифический иммунитет выступает как первая линия защиты и как заключительная ее стадия. Система приобретенного иммунитета выполняет промежуточные функции специфического распознавания и запоминания безвредного агента (или чужеродного вещества) и подключения средств врожденного иммунитета на заключительном этапе процесса.

Система врожденного иммунитета действует на основе воспаления и фагоцитоза. В этом случае инородные тела распознаются и удаляются без учета их индивидуальной специфики. Поэтому такой иммунитет называют неспецифическим.

К гуморальным неспецифическим факторам защиты могут быть отнесены многие интерлейкины, монокины, лимфокины и другие цитокины — вещества, выделяемые иммунными и неиммунными клетками в процессе контакта с антигенами. К неспецифическим факторам также следует отнести лизоцим, интерферон, лактоферин, трансферин, лактопероксидазу, систему комплемента, кинины и многие другие растворимые вещества, выделяемые фагоцитирующими и соматическими клетками в процессе их контакта с чужеродными веществами.

В реализации неспецифического клеточного механизма защиты значительная роль принадлежит фагоцитам. Эффективность неспецифических факторов защиты зависит от их компетентности (сохранности и активности функционирования), возможности справиться с данным антигеном и свойств последнего.

Неспецифический иммунный ответ не обладает функцией запоминания (с последующим быстрым реагированием) конкретных антигенов, поэтому эта система не создает длительной невосприимчивости к перенесенным инфекциям. В то же время она отличается стабильностью и удивительно широким спектром реагирования. Врожденный иммунитет является основной системой иммунной защиты у большинства многоклеточных организмов. Эта наиболее древняя в эволюционном смысле защита основана на наличии у многих групп патогенных микробов схожих в структурном отношении биохимических компонентов (патогенассоциированных молекулярных паттернов — PAMPs), которые и обеспечивают их распознавание специальными рецепторами иммунных клеток (PRRs — патогенраспознающие рецепторы). Примерами данных молекулярных структур являются бактериальные пептидогликаны и липотеховые кислоты (у грамположительных бактерий), некоторые липополисахариды, липопротеины, нуклеиновые кислоты, а также β -глюканы грибов. Существует несколько вариантов рецепторов патогенного распознавания, которые классифицируются на основании их лигандов специфичности, локализации и функции. Наиболее известными сигнальными рецепторами являются TLR (Toll-like) и NLR (NOD-like) [7].

Неспецифическая защита не «запоминает» встречу с конкретным антигеном, поскольку их взаимодействие не зависит от специфических структур и клеток. Неспецифические факторы защиты (клеточные и гуморальные) одинаково действуют на разные антигены, тем или иным способом их элиминируют.

Система комплемента является звеном, связывающим неспецифические факторы защиты со специфическим иммунным ответом.

Вторая и наиболее сложная система — приобретенный иммунитет. Она основана на специфических функциях лимфоцитов, которые распознают чужеродные макромолекулы и реагируют на них либо непосредственно, либо выработкой защитных белковых молекул.

Специфический иммунитет — более совершенный механизм защиты организма от биологической агрессии. Он возник эволюционно позже и отличается способностью к распознаванию самых тонких различий между чужеродными белковыми агентами — антигенами.

Приобретенный иммунный ответ осуществляется за счет специфических факторов защиты, которые условно делят на гуморальные и клеточные. Гуморальный ответ связан с В лимфоцитами, осуществляющими синтез иммуноглобулинов, клеточный — с системой Т лимфоцитов, следствием деятельности которых является накопление сенсibilизированных лимфоцитов.

МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунный ответ начинается с появления в организме антигена (вне зависимости от его структуры и количества) и запуска процесса фагоцитоза как самого филогенетически древнего механизма защиты, который может закончиться полным уничтожением микроорганизмов и окончательным разрушением многих «чужих» антигенов. В данном случае процесс фагоцитоза будет считаться завершенным. При незавершенном фагоцитозе поглощенные микроорганизмы остаются живыми. Появившийся в организме антиген подвергается опсонизации, то есть обволакиванию белковыми веществами — опсонинами, которые представлены иммуноглобулинами, отдельными компонентами комплемента. Затем следует адгезия образовавшейся частицы к мембране фагоцита и последующая подготовка фагоцитами чужеродной частицы для распознавания Т лимфоцитами (процессинг).

Если неспецифические факторы защиты не справляются, то включаются специфические факторы защиты или приобретенный (адаптивный) иммунитет, который представлен Т и В лимфоцитами.

Запуск адаптивного иммунного ответа происходит макрофагами (антигенпрезентирующими клетками) путем обработки (процессинг антигена, экспрессия дополнительных молекул активации Т лимфоцитов и т.д.) и предъявления (презентации) антигена «наивным» Т лимфоцитам в ассоциации с молекулами HLA. Параллельно антигенпрезентирующие клетки синтезируют целый ряд интерлейкинов, которые влияют на «наивные» Т лимфоциты. Далее под влиянием специально обработанного антигена, а также IL 1 и IL 12 происходит специализация (прайминг) «наивных» Т лимфоцитов. Образуются CD4+Т лимфоциты двух совершенно разных в функциональном отношении типов — Th 1 и Th 2 [8].

Лимфоциты Th 1 типа в результате клональной пролиферации и дифференциации превращаются в зрелые клетки, обеспечивающие иммунный ответ по клеточному типу, защищая макроорганизм от внутриклеточных возбудителей болезней (вирусов, хламидий, микоплазм и т.д.). Клетки Th 2 типа активируют В лимфоциты, которые в конечном счете трансформируются в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины различных классов и обеспечивающие иммунный ответ по гуморальному типу, защищая организм от внеклеточных возбудителей болезни [9, 10].

Суммируя вышесказанное, процесс взаимодействия макрофагов, Т и В лимфоцитов, а также механизм иммунного ответа может быть представлен следующим образом.

- ◆ Патоген поглощается макрофагом.
- ◆ Макрофаг осуществляет процессинг антигена.
- ◆ Макрофаг с помощью HLA II класса представляет процессированный антиген Т лимфоцитам (хелперам).
- ◆ Т хелпер узнает представленный антиген с помощью собственного HLA II класса и активируется (синтезирует факторы роста, дифференцировки как для В лимфоцитов, так и для Т клеток).

◆ Антиген распознается В лимфоцитом, который также несет процессированный антиген и активируется (на его мембране синтезируются рецепторы для различных интерлейкинов: факторы активации, роста, дифференцировки и др.).

◆ Активированный В лимфоцит размножается и дифференцируется в антителообразующие клетки и клетки памяти. Клон антителообразующих клеток секретирует антитела в большом количестве.

◆ Антитела связываются с антигеном и таким образом маркируют его для узнавания другими компонентами иммунной системы.

Таким образом, распознавание чужих антигенов Т лимфоцитами основано на образовании тройного комплекса: чужеродный антиген — Т клеточный рецептор — собственный антиген HLA. Только при этом условии Т лимфоциты передают сигнал на В лимфоциты, и наступает полный иммунный ответ, включающий продукцию антител и цитотоксические реакции.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И МЕХАНИЗМ ЕЕ РЕАЛИЗАЦИИ

Иммунологическая толерантность представляет особую форму иммунного ответа, при которой Т и В супрессоры препятствуют образованию клеток-эффекторов против данного, в том числе и собственного антигена.

Основную роль в формировании иммунологической толерантности, прежде всего к антигенам собственных тканей, играют так называемые клетки супрессоры. Т супрессоры обладают способностью подавлять активность Th 1 и Th 2 лимфоцитов, предотвращая тем самым трансформацию В лимфоцитов в антителообразующие клетки с одной стороны и образование Т эффекторных клеток (Т цитотоксических) — с другой.

Таким образом, состояние толерантности не характеризуется полным отсутствием иммунной реакции на антиген, а опосредуется активностью особых регуляторных лимфоцитов.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ОНТОГЕНЕЗЕ

Иммунная система начинает развиваться во время эмбриогенеза, когда первые гемопоэтические клетки развиваются вне эмбриона, в желточном мешке. На 6-й неделе гестации попавшие эмбрионом гемопоэтические стволовые клетки развиваются в его мезодерме [11]. Гемопоэтические стволовые клетки мигрируют в печень эмбриона, где и запускают эритропоэз [12]. В течение 7-й недели гестации гемопоэтические клетки заселяют развивающийся тимус; к 20-й неделе гестации — костный мозг [13, 14]. В тимусе Т лимфоциты появляются на 12-й неделе гестации и развиваются в процессе, который включает реорганизацию Т клеточных рецепторов, после чего происходят отбор на функциональность и отрицательная селекция против собственных антигенов (клетки, несущие рецепторы к собственным антигенам, погибают).

Развитие лимфатических клеток и органов — сложный процесс, для которого необходима своевременная экспрессия факторов роста, цитокинов, хемокинов и рецепторов. Кроме материнско-эмбриональной передачи, развитие иммунной системы плода происходит независимо от антигенной стимуляции (бактериальной, вирусной или аллергенной).

Иммунная система плода функционирует параллельно иммунной системе беременной. Развивающийся плод содержит аллоантигены, но они не отторгаются во время беременности, так как иммунная система матери толерантна к его антигенам, что связано с рядом факторов. Во-первых, клетки трофобласта плаценты содержат мало антигенов гистосовместимости. Во-вторых, плацента вследствие ее морфологических и функциональных особенностей обладает способностью избирательно пропускать вещества из крови беременной к плоду и в обратном направлении. В-третьих, организм беременной, плацента и плод синтезируют ряд белковых (α фетопротеин, уромодулин и др.) и небелковых (эстрогены, прогестерон, простагландины E_1 и E_2) субстанций, которые подавляют реакцию отторжения. Особенно важную роль в сохранении плода играют Т супрессоры, обеспечивающие формирование иммунологической толерантности к собственным белкам, а также подавляющие действие проникающих в него Т цитотоксических лимфоцитов беременной на аллоантигены развивающегося плода. Рождение ребенка определяет глобальные изменения с точки зрения иммунной системы. После рождения иммунная система младенца должна обеспечить ему защиту от колонизации патогенами и сформировать толерантность по отношению к безвредным антигенам, таким как компоненты пищи. После рождения ребенок попадает из относительно стерильной полости матки в среду, изобилующую микроорганизмами. В течение первых дней постнатальной жизни слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей колонизируются сообществами микроорганизмов. При рождении лимфатическая система относительно незрела, хотя в морфологическом плане и достаточно развита. Все Т и В лимфоциты незрелы («наивны»), то есть еще не сталкивались с антигенами и клетками памяти. Некоторые исследователи предполагают, что специально для аллергенов существует трансплацентарный перенос эмбриональных Т лимфоцитов, но эти данные противоречивы [15]. Активация Т лимфоцитов приводит к иммунному ответу с доминированием цитокинов, продуцируемых лимфоцитами Th 2 типа (IL 4 и IL 5) с относительно небольшой продукцией цитокинов Th 1 клетками (γ интерферон) [16]. Причины этого дисбаланса до конца не известны. Считают, что именно отсутствие антигенных стимулов во время выбора пути дифференцировки Т лимфоцитов определяет сдвиг в сторону Th 2 типа. Кроме того, незрелые фенотипы антигенпредставляющих клеток или различная экспрессия сигнальных молекул либо факторов транскрипции могут способствовать этому сдвигу [17]. Реализация дифференцировки в сторону Th 2 типа обуславливает созревание, активацию и увеличение количества эозинофилов, а также повышение уровня IgE, то есть предрасположенность младенцев к развитию атопической аллергии. В свою очередь, блокирование продукции цитокинов Th 1 типа приводит к снижению противоинфекционного иммунного ответа [18]. Несмотря на относительную незрелость лимфатической системы и отсутствие клеток памяти В лимфоцитов при рождении, новорожденный может синтезировать антитела при первичной встрече с инфекционным агентом и первичной вакцинации белковыми вакцинами [19]. Тем не менее иммунная система новорожденного не способна адекватно реагировать на полисахаридные антигены, что обуславливает высокую подверженность новорожденных к инфекциям, вызываемым полисахарид-инкап-

сулированными бактериями, такими как стрептококки группы В и пневмококк. Полисахаридспецифичные В лимфоциты уже присутствуют, но они не экспрессируют ко-рецептор (CD21), необходимый для ответа на эти антигены [20, 21].

Спектр комменсалов и патогенных микроорганизмов (а также соответствующих патогенассоциированных молекулярных паттернов), с которыми взаимодействует иммунная система новорожденного, очень широк. Тем не менее получены данные, что иммунная система новорожденного не реагирует на любые стимулы, но отвечает на опасные воздействия окружающей среды [15, 22]. Патогенассоциированные молекулярные паттерны распознаются при помощи большого количества рецепторов врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы, что, в свою очередь, задает направление развитию иммунитета в течение всей последующей жизни ребенка.

Компетентность адаптивного иммунитета младенца развивается прогрессивно в течение первых месяцев жизни. Определенные особенности неонатальной иммунной системы и характер ее становления определяют восприимчивость ребенка к различным типам инфекционных болезней. В ряде исследований получены данные, что ответ Т клеток (выделенных при рождении из пуповинной крови) на воздействие антигенов, как правило, отсутствует в том случае, если не было внутриутробного воздействия антигеном. В результате каждый постнатальный контакт с болезнетворным микроорганизмом может привести к развитию первичной инфекции. Иммунная система новорожденного при определенных условиях в состоянии обезвредить патогены, однако в неонатальном периоде и у детей раннего возраста восприимчивость к вирусным инфекциям выше, чем в последующие годы, что связано с пониженной способностью индуцировать Т клеточный иммунный ответ. Респираторно-синцитиальные вирусы, энтеровирусы и вирусы гриппа в раннем возрасте могут вызвать тяжелые болезни, однако при повторной встрече ребенка с теми же самыми возбудителями включается иммунологическая память, что приводит к элиминации вируса и уменьшению риска возникновения тяжелой болезни [23].

Синтез защитных антител у новорожденных и у детей первых месяцев недостаточен. Пассивный иммунитет представлен в основном материнскими IgG, поступившими в результате активного транспорта через плаценту в последнем триместре беременности. Сывороточный и секреторный IgA в отличие от IgG к плоду не поступают, их ребенок начинает получать постнатально только с грудным молоком. Период полужизни IgG составляет 21 день, к 3-месячному возрасту материнские антитела IgG практически полностью исчезают. В результате новорожденные и младенцы более уязвимы для серьезных бактериальных инфекций. Болезнетворные микроорганизмы, колонизировавшие младенца при естественном родоразрешении, такие как стрептококки группы В и *Escherichia coli*, — главные возбудители бактериальных инфекций у новорожденных. Как уже указывалось, у детей раннего возраста продукция антител против полисахаридных антигенов недостаточна, поэтому инкапсулированные бактерии, такие как *Streptococcus pneumoniae*, — главные возбудители болезней верхних и нижних отделов респираторного тракта. Обычная иммунизация конъюгированными вакцинами против инкапсулированных бактерий (против *Haemophilus*

influenzae, пневмококковая конъюгированная вакцина PCV7) приводят к значительному снижению частоты тяжелых болезней [24].

ЗНАЧЕНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ АДЕКВАТНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Грудное молоко обладает защитным действием как против развития пищевой аллергии, так и инфекционного процесса [25–30]. Поэтому грудное молоко называют незаменимым иммунологическим ресурсом. Оно поддерживает пассивный и активный иммунитет за счет содержания многочисленных специфических и неспецифических факторов защиты [31]. Основным незаменимым компонентом грудного молока, повышающим сопротивление малыша по отношению к респираторным и кишечным инфекциям, а также снижающим риск реализации атопии, является секреторный IgA. К другим компонентам, оказывающим иммуномодулирующий эффект, относят олигосахариды грудного молока — смесь углеводов с чрезвычайно разнообразной структурой. Они состоят главным образом из короткоцепочечных нейтральных олигосахаридов с линейной или разветвленной цепью, меньшего количества кислых сialiрированных олигосахаридов и длинноцепочечных олигосахаридов, количество мономеров в молекуле которых достигает 50 [32–34]. Функциональная группа лактозы образует восстанавливающий конец, хотя в составе молока она может быть соединена с другими макромолекулами, образуя гликопротеины или гликолипиды [35, 36]. Показано, что олигосахариды грудного молока действуют как ложные рецепторы, таким образом обеспечивая пассивную защиту путем связывания со структурами патогенных микроорганизмов, необходимыми для адгезии и заражения. К таким патогенным микроорганизмам относятся бактерии, вирусы и грибы [35]. Существует гипотеза, что одной из функций такого большого разнообразия олигосахаридов грудного молока является защита от широкого круга возбудителей, с которыми может встретиться грудной ребенок. Таким образом, различные фракции олигосахаридов грудного молока способны подавлять адгезию различных возбудителей [37]. Кроме того, олигосахариды грудного молока способны влиять на адгезию возбудителей путем изменения способа гликозилирования в кишечнике (обнаружено, что они изменяют пути гликозилирования в клеточных линиях эпителия ободочной кишки человека) [38]. Концентрация и состав нейтральных олигосахаридов грудного молока имеют значительные индивидуальные различия и изменяются на протяжении лактации [39]. Олигосахариды грудного молока способны опосредовать системные реакции у человека, поскольку обнаружены в моче [40, 41]. Они способны влиять на адгезию патогенных микроорганизмов не только в желудочно-кишечном тракте, но и в других органах. Кроме того, олигосахариды грудного молока влияют на связывание с рецепторами и последующее образование комплекса с иммунными клетками, тем самым модулируя иммунный ответ. В поддержку этой гипотезы свидетельствует обнаружение прямого модулирующего действия олигосахаридов грудного молока на Т клетки *in vitro* [42]. Показано, что кислые олигосахариды грудного молока повышают образование цитокинов Th 1 и Th 2 типов в культурах клеток человеческой пуповинной крови и экспрессию CD25 — маркера активации регуляторных Т клеток. Возможно, они воздействуют на такие рецепторы, как селектины, DC-SIGN, интегрины, галектины и др. [43–48].

Получены свидетельства, что грудное вскармливание усиливает вакцинальный иммунный ответ. У детей 1 года, находившихся на грудном вскармливании, после вакцинации от кори, инфекционного паротита и краснухи, наблюдали значительное повышение образования CD8+Т клеток, естественных киллеров и митогениндуцированной выработки интерферона по сравнению с исходными значениями. Такого увеличения не отмечено у детей, находившихся на искусственном вскармливании. Различий в митогениндуцированной выработке интерлейкинов (IL 4; IL 10) не выявлено, что позволяет предположить усиление реакций с участием Th 1 типа у детей на грудном вскармливании [46]. По данным другого исследования, грудное вскармливание индуцировало образование антител в сыворотке в ответ на пероральную вакцинацию от полиомиелита, но после введения других пероральных вакцин этого не отмечали [49]. Впрочем, степень участия олигосахаридов грудного молока в этих иммунологических явлениях пока неясна.

Олигосахариды грудного молока осуществляют мощное протективное действие по отношению к широкому спектру патогенных микробов, способствуя стабилизации собственной индигенной флоры (олигосахариды служат пищевым субстратом для собственной резидентной микрофлоры) [50–52]. В результате бактериального гидролиза образуются органические кислоты, которые задерживают рост кишечных болезнетворных микроорганизмов. Грудное молоко также содержит лейкоциты, включая нейтрофилы (40–65% всех лейкоцитов), моноциты/макрофаги (35–55%), активированные CD8+ субпопуляции Т лимфоцитов (5–10%), провоспалительные (IL 1, IL 6, фактор некроза опухоли, γ интерферон и др.) и регулирующие (IL 10, трансформирующий фактор роста β) цитокины, хемокины (IL 8 и CCL5) и др. Впрочем, участие этих факторов в передаче функционального клеточного иммунитета от матери ребенку во время грудного вскармливания не установлено [23].

Помимо упомянутых выше компонентов, которые могут оказывать прямое влияние на иммунную систему, грудное молоко содержит многие другие вещества, косвенно поддерживающие иммунную систему ребенка, включая витамины, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты и их производные (длинноцепочечные полиненасыщенные жирные), нуклеотиды.

НОВЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ИСКУССТВЕННОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Как было отмечено выше, в силу особенностей иммунного ответа дети грудного возраста склонны к развитию атопического процесса. Общая распространенность атопии в детском возрасте составляет 20–30%. Основную роль в развитии аллергических болезней играют генетические факторы. Из факторов окружающей среды на функции желудочно-кишечного тракта, защиту макроорганизма, а также на взаимодействия макроорганизма с аллергеном в первую очередь влияют характер вскармливания и состав пищи [53]. В последние годы появились многочисленные научные данные о роли кишечной микрофлоры в формировании постнатального иммунного ответа как в физиологических условиях, так и при реализации атопических болезней. Пониженное количество бифидобактерий в фекалиях детей грудного возраста ассоциируется с развитием аллергических болезней в последующем.



Формирование
иммунной системы



Укрепленная
иммунная система

ЧТО ТАКОЕ IMMUNOFORTIS™?

IMMUNOFORTIS™ — уникальный запатентованный комплекс пребиотиков (натуральных пищевых волокон)¹

- ✓ Укрепляет иммунную систему ребенка
- ✓ Снижает риск возникновения респираторных и кишечных инфекций²

ИММУННЫЕ СВОЙСТВА ПОДТВЕРЖДЕНЫ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ*

ВАЖНО: Лучшим питанием для ребенка первого года жизни является грудное молоко. Перед началом употребления смеси необходимо проконсультироваться со специалистом. Несоблюдение инструкции по приготовлению и использованию смеси может нанести вред здоровью ребенка.

¹ IMMUNOFORTIS™ содержится в детских смесях Nutrilon®; Nutrilon® Гипоаллергенный; Nutrilon® Комфорт

² Bruzzese, E; Volpicelli, M; Salvini, F; Bisceglia, M al. Effect of early administration of GOS/FOS prevents intestinal and respiratory infections in infants during first year; J.Pediatric Gastroenterology and Nutrition; 2006; 42:E95

* Moro G., Arslanoglu S., Boehm G. Early Supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. J. Nutrition. 137, 2007.2420-2424

Консультации по детскому питанию 8-800-200-33-88

Информация только для медицинских работников.



Реклама. Товар сертифицирован.

Сенсибилизация к аллергенам развивается при встрече с любым антигеном [15]. Главный аллерген при наиболее часто наблюдаемой у детей грудного возраста сенсибилизации к белкам коровьего молока — β лактоглобулин (видоспецифический белок коровьего молока). Помимо уменьшения контакта с белками коровьего молока еще одним положительным аспектом естественного вскармливания считают наличие в грудном молоке олигосахаридов, которые оказывают иммуномодулирующее действие, влияя на иммунокомпетентные клетки непосредственно или опосредованно, за счет увеличения в кишечнике количества бифидо- и лактобактерий.

В случае искусственного вскармливания использование смесей на основе глубокого гидролиза белка коровьего молока значительно уменьшает уровень сенсибилизации по сравнению с использованием стандартной профилактической формулы [54]. В завершающей стадии создания находятся стартовые формулы с содержанием эффективных и безопасных для использования с первых дней жизни младенца пробиотических штаммов микроорганизмов.

Альтернативным способом снижения риска развития atopического процесса считают использование профилактической гипоаллергенной смеси на основе частичного гидролиза белка коровьего молока, обогащенной олигосахаридами. В настоящее время разработана специальная добавка — Иммунофортис, имитирующая функциональные и общие химические свойства нейтральной фракции олигосахаридов грудного молока. Такими свойствами обладает особая смесь короткоцепочечных α -галактоолигосахаридов (кцГОС) и длинноце-

почечных фруктоолигосахаридов (дцФОС) в соотношении 9:1 [55] в составе детской молочной смеси Nutrilon гипоаллергенный. Такое соотношение соответствует распределению олигосахаридов в грудном молоке по длине цепей [56, 57].

Накопленные клинико-лабораторные данные по использованию у детей первого полугодия жизни молочных смесей Nutrilon, обогащенных олигосахаридами Иммунофортис, свидетельствуют, что состав и метаболическая деятельность кишечной микрофлоры у них близки к таковой у детей, получающих грудное молоко [58]. Крупное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало, что смесь Nutrilon гипоаллергенный с добавкой кцГОС/дцФОС снижает частоту atopического дерматита у детей из группы риска. Смесь добавляли к питанию детям, не получавшим с рождения грудного молока, с 2-недельного возраста в течение 6 нед. Во втором полугодии жизни частота atopического дерматита оказалась значимо более низкой в группе детей, получавших молочную смесь, обогащенную кцГОС/дцФОС [59]. Эти результаты согласуются с недавним исследованием, в котором обосновывают, что развитие аллергии связано с изменением микрофлоры кишечника [60]. Иммуномодулирующее действие кцГОС/дцФОС как в клинических испытаниях, так и в опытах на животных, отчетливо коррелирует с повышением численности в фекальной микрофлоре бифидобактерий аналогично тому, что происходит при кормлении грудным молоком. Таким образом, показано, что изменения микрофлоры и параметров иммунной системы имеют тесную причинную связь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бернет Франк М. Целостность организма и иммунитет: пер. с англ. А.М. Оловникова / под ред. и с предисл. чл.-корр. АН СССР В.Л. Рыжкова. — М.: Мир, 1964. — С. 184.
2. Петров Р.В. Иммунология: учебник для медвузов. — М.: Медицина, 1989. — С. 368.
3. Резник И.Б. Введение в общую иммунологию для врачей (лекция) // Аллергология. — 1998. — № 3. — С. 32–37.
4. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для медвузов. — СПб., 2002. — С. 200–202.
5. Burgdorf S., Kautz A., Bohnert V. et al. Distinct pathways of antigen uptake and intracellular routing in CD4 and CD8 T cell activation // Science. — 2007. — V. 316 (5824). — P. 612–616.
6. Kjer-Nielsen L., Burrows S.R., McCluskey J., Rossjohn J.T. cell receptor bias and immunity // Curr. Opin. Immunol. — 2008. — V. 20, № 1. — P. 119–125.
7. Pickard K.M., Bremner A.R., Gordon J.N. et al. Immune responses / Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. — 2004. — № 18. — P. 271–285.
8. Mossman T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // J. Immunol. — 1986. — V. 136, № 7. — P. 2348–2357.
9. Moore D., Elsas P., Maximiano E. et al. Impact of diet on the immunological microenvironment of the pregnant uterus and its relationship to allergic disease in the offspring — a review of the recent literature // Sao Paulo Med. J. — 2006. — V. 124, № 5. — P. 28–30.
10. Михайлов И.Б. Коррекция вторичного приобретенного иммунодефицита у детей и взрослых: метод. пособие для врачей. — СПб., 2007.
11. Le Douarin N.M. Embryonic chimeras: a tool for studying the development of the nervous and immune systems // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 1988. — № 235. — P. 1–17.
12. Marshall C.J., Thrasher A.J. The embryonic origins of human haematopoiesis // Br. J. Haematol. — 2001. — № 112. — P. 838–850.
13. Bodey B., Bodey B. Jr., Siegel S.E., Kaiser H.E. Intrathymic non-lymphatic hematopoiesis during mammalian ontogenesis // In Vivo. — 1998. — № 12. — P. 599–618.
14. Plum J., De Smedt M., Verhasselt B. et al. Human T lymphopoiesis. In vitro and in vivo study models // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — № 917. — P. 724–731.
15. Prescott S.L., Macaubas C., Holt B.J. et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile // J. Immunol. — 1998. — № 160. — P. 4730–4737.
16. Liew F.Y. T(H)1 and T(H)2 cells: a historical perspective // Nature Rev Immunol. — 2002. — № 2. — P. 55–60.
17. Adkins B. Neonatal T cell function // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005. — V. 40 (Suppl. 1). — S. 5–7.
18. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopical eczema // Clin. Exp. Allergy. — 2000. — V. 30, № 11. — P. 1604–1610.
19. Agematsu K., Nagumo H., Yang F.C. et al. B cell subpopulations separated by CD27 and crucial collaboration of CD27+ B cells and helper T cells in immunoglobulin production // Eur. J. Immunol. — 1997. — № 27. — P. 2073–2079.
20. Rijkers G.T., Dollekamp I., Zegers B.J. 8-Mercaptoguanosine overcomes unresponsiveness of human neonatal B cells to polysaccharide antigens // J. Immunol. — 1988. — № 141. — P. 2313–2316.
21. Peset L.M., Harms G., Hardonk M.J., Timens W. Human immune response to pneumococcal polysaccharides: complement-mediated localization preferentially on CD21-positive splenic marginal zone B cells and follicular dendritic cells // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — № 97. — P. 1015–1024.

22. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self // *Science*. — 2002. — № 296. — P. 301–305.
23. Niers L., Stasse-Wolthuis M., Rombouts F. et al. Nutritional Support for the Infant's Immune System // *Nutrition Reviews*. — 2007. — № 65. — P. 347.
24. Straetemans M., Sanders E.A., Veenhoven R.H. et al. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media / *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004 (1):CD001480.
25. Gdalevich M., Mimouni D., David M., Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2001. — V. 45, № 4. — P. 520–527.
26. Gdalevich M., Mimouni D., Mimouni M. Breastfeeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 139, № 2. — P. 261–266.
27. van Odijk J., Kull I., Borres M.P. et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations // *Allergy*. — 2003. — V. 58, № 9. — P. 833–843.
28. Blaymore Bier J.A., Oliver T., Ferguson A., Vohr B.R. Human milk reduces outpatient upper respiratory symptoms in premature infants during their first year of life // *J. Perinatol.* — 2002. — V. 22, № 5. — P. 354–359.
29. Cushing A.H., Samet J.M., Lambert W.E. et al. Breastfeeding reduces risk of respiratory illness in infants // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — V. 147, № 9. — P. 863–870.
30. Sinha A., Madden J., Ross-Degnan D. et al. Reduced risk of neonatal respiratory infections among breastfed girls but not boys // *Pediatrics*. — 2003. — V. 112, № 4. — e303.
31. Labbok M.H., Clark D., Goldman A.S. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — № 4. — P. 565–572.
32. Stahl B., Thurl S., Zeng J. et al. Oligosaccharides from human milk as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry // *Anal. Biochem.* — 1994. — V. 223, № 2. — P. 218–226.
33. Finke B., Stahl B., Pfenninger A. et al. Analysis of high-molecular-weight oligosaccharides from human milk by liquid chromatography and MALDI-MS // *Anal. Chem.* — 1999. — V. 71, № 17. — P. 3755–3762.
34. Pfenninger A., Karas M., Finke B. et al. Mass spectrometric investigations of human milk oligosaccharides // *Adv Exp Med Biol.* — 2001. — № 501. — P. 279–284.
35. Newburg D.S., Ruiz-Palacios G.M., Morrow A.L. Human milk glycans protect infants against enteric pathogens // *Ann. Rev. Nutr.* — 2005. — № 25. — P. 37–58.
36. Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides // *J. Nutr.* — 2006. — V. 136, № 8. — P. 2127–2130.
37. Coppa G.V., Zampini L., Galeazzi T. et al. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion to Caco-2 cells of diarrheal pathogens: *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, and *Salmonella typhi* // *Pediatr Res.* — 2006. — V. 59, № 3. — P. 377–382.
38. Angeloni S., Ridet J.L., Kusy N. et al. Glycoprofiling with microarrays of glycoconjugates and lectins // *Glycobiology*. — 2005. — V. 15, № 1. — P. 31–41.
39. Chaturvedi P., Warren C.D., Altaye M. et al. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation // *Glycobiology*. — 2001. — V. 11, № 5. — P. 365–372.
40. Chaturvedi P., Warren C.D., Buescher C.R. et al. Survival of human milk oligosaccharides in the intestine of infants // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2001. — 501. — P. 315–323.
41. Obermeier S., Rudloff S., Pohlentz G. et al. Secretion of ¹³C-labelled oligosaccharides into human milk and infant's urine after an oral [¹³C]galactose load // *Isotopes Environ Health Stud.* — 1999. — V. 35 (1–2). — P. 119–125.
42. Eiwegger T., Stahl B., Schmitt J. et al. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro // *Pediatr. Res.* — 2004. — V. 56, № 4. — P. 536–540.
43. Schumacher G., Bendas G., Stahl B., Beermann C. Human milk oligosaccharides affect P-selectin binding capacities: in vitro investigation // *Nutrition*. — 2006. — V. 22, № 6. — P. 620–627.
44. Rudloff S., Stefan C., Pohlentz G., Kunz C. Detection of ligands for selectins in the oligosaccharide fraction of human milk // *Eur. J. Nutr.* — 2002. — V. 41, № 2. — P. 85–92.
45. Naarding M.A., Ludwig I.S., Groot F. et al. Lewis X component in human milk binds DC-SIGN and inhibits HIV-1 transfer to CD4+ T lymphocytes // *J. Clin. Invest.* — 2005. — V. 115, № 11. — P. 3256–3264.
46. Pabst H.F., Spady D.W., Pilarski L.M. et al. Differential modulation of the immune response by breast- or formula-feeding of infants // *Acta Paediatr.* — 1997. — V. 86, № 12. — P. 1291–1297.
47. Bode L., Rudloff S., Kunz C. et al. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression // *J. Leukoc Biol.* — 2004. — V. 76, № 4. — P. 820–826.
48. Di Virgilio S., Glushka J., Moremen K., Pierce M. Enzymatic synthesis of natural and ¹³C enriched linear poly-N acetyllactosamines as ligands for galectin-1 // *Glycobiology*. — 1999. — V. 9, № 4. — P. 353–364.
49. Pickering L.K., Granoff D.M., Erickson J.R. et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides // *Pediatrics*. — 1998. — V. 101, № 2. — P. 242–249.
50. Newburg David S. Human milk glycoconjugates that inhibit pathogens // *Curent. Med. Chem.* — 1999. — № 6. — P. 117–127.
51. Newburg David S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization // *J. Ped. Gastroenterol Nutr.* — 2000. — № 30. — P. 8–17.
52. Фатеева Е.М., Гмошинская М.В., Конь И.Я. Естественное вскармливание и кишечные инфекции: концепция протекторных эффектов женского молока / IX Симпозиум «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — СПб., 2002. — С. 242–244.
53. Upham J.W., Holt P.G. Environment and development of atopy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — № 5. — P. 167–172.
54. Friedman N.J., Zeiger R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma // *J Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — № 115. — P. 1238–1248.
55. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J. et al. Prebiotic concept for infant nutrition // *Acta Paediatr* — 2003. — V. 91 (441). — P. 64–67.
56. Stahl B., Thurl S., Zeng J. et al. Oligosaccharides from human milk as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry // *Anal. Biochem.* — 1994. — V. 223, № 2. — P. 218–226.
57. Finke B., Stahl B., Pfenninger A. et al. Analysis of high-molecular-weight oligosaccharides from human milk by liquid chromatography and MALDI-MS // *Anal. Chem.* — 1999. — V. 71, № 17. — P. 3755–3762.
58. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — № 40. — P. 36–42.
59. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — V. 91, № 10. — P. 814–819.
60. Bjorksten B., Sepp E., Julge K. et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108, № 4. — P. 516–520.

Лекция

Н.Д. Сорока

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, ОПРЕДЕЛЕНА РОЛЬ ЗАТЯЖНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (БОД). ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ОСНОВНЫХ ПРИЧИННЫХ ФАКТОРАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАТЯЖНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ БОД. ОПРЕДЕЛЕНА РОЛЬ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНО ПРОТЕКАЮЩИХ БРОНХОЛЕГочНЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА, ДЕМОНСТРИРУЮЩИЕ ВЫСОКИЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ЗАТЯЖНЫЕ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ФОРМЫ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ.

88

Контактная информация:

Сорока Наталья Дмитриевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры педиатрии № 1
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования,
главный детский пульмонолог
Комитета здравоохранения С-Пб
Адрес: 193036 Санкт-Петербург,
Лиговский проспект, д. 8,
детская городская больница № 19
им. К.А. Раухфуса,
кафедра педиатрии № 1 СПб МАПО,
тел. (812) 717-77-28
Статья поступила 10.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Инфекционная заболеваемость респираторного тракта в детском возрасте является наиболее серьезной проблемой отечественного здравоохранения. Это связано с широкой распространенностью инфекций среди детского населения вне зависимости от возраста и региона проживания, большим числом возбудителей, отсутствием тенденций к снижению заболеваемости. Несмотря на большой арсенал имеющихся лекарственных средств профилактического, этиотропного и патогенетического воздействия, не снижается потребность в создании и внедрении в лечебную практику новых препаратов, возрастает экономическое бремя, которое ложится как на семью пациента, так и на общество в целом, сохраняется летальность. По данным медицинской статистики Санкт-Петербурга, заболеваемость детского населения города болезнями органов дыхания за последний десятилетний период наблюдения, имеет тенденцию к увеличению. Только в 2007 г. БОД зарегистрированы у 817 266 человек (показатель заболеваемости 14,9 на 100 000 среднегодового детского населения). Динамика заболеваемости БОД среди детей Санкт-Петербурга (1993–2007 гг.) представлена на рис. 1.

Констатируя ежегодное увеличение в структуре БОД болезней аллергической природы, следует отметить несравненно больший удельный вес респираторных болезней инфекционной этиологии (до 80% всех БОД).

Экономический анализ, проведенный отечественными экспертами, свидетельствует, что ущерб государству, наносимый только одним случаем респираторной болезни, составляет около 100 000 руб.

N.D. Soroka

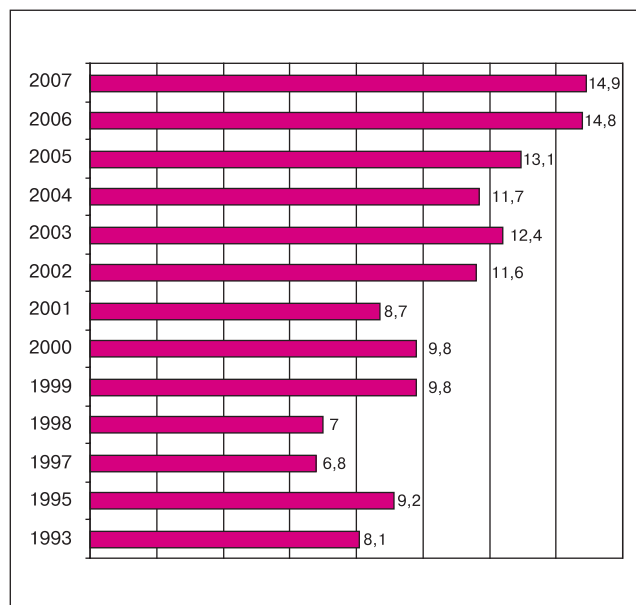
St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Specificity of immunotherapy for lingering and recurrent respiratory diseases of children

THE ARTICLE CONSIDERS ASPECTS OF INFECTIOUS DISEASES OF RESPIRATORY TRACT OF CHILDREN IN ST PETERSBURG; DETERMINES THE ROLE OF LINGERING AND RECURRENT VARIATIONS OF THE RESPIRATORY DISEASES; GIVES DATA ON THE BASIC FACTORS OF FORMING LINGERING AND RECURRENT RESPIRATORY DISEASES. THE ARTICLE IDENTIFIES THE ROLE OF IMMUNO-CORRECTION IN THE TREATMENT OF UNFAVORABLY DEVELOPING OF BRONCHOPULMONARY DISEASES. IT GIVES THE FINDINGS OF A CLINICAL TEST OF APPLYING IMMUNO-CORRECTED MEDICATION WITH A HIGH CURATIVE EFFECT OF THE THERAPY.

KEY WORDS: CHILDREN, RESPIRATORY DISEASES, LINGERING AND RECURRENT VARIATIONS, IMMUNO-CORRECTION.

Рис. 1. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди детей Санкт-Петербурга (1993–2007 гг.) на 100 000 среднегодового детского населения



раторной инфекции составляет от 3000 до 5000 рублей [1]. Исходя из этих данных, суммарные общественные экономические потери Санкт-Петербурга только от респираторных болезней детского населения складываются ежегодно в миллиарды рублей (более 74 млн \$ США — 2007 г.).

В последние годы, крупными педиатрическими медицинскими центрами Санкт-Петербурга, отмечено изменение характера течения респираторных инфекций за счет существенного снижения количества фатальных и тяжелых форм болезней. Однако, отмечается нарастание числа больных с вяло текущими, затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов (особенно пневмоний и бронхитов), с частичной эрадикацией возбудителя, с отсутствием полного клиничко-рентгенологического завершения воспалительного процесса. Такие пациенты, впоследствии пополняют группу часто болеющих детей (ЧБД), которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 65% детской популяции, причем наибольшая часть среди ЧБД представлена детьми первых 3–5 лет жизни, имеющими возрастные особенности или транзиторные, отклонения в иммунной системе [2].

Согласно результатам многолетних наблюдений Детского городского пульмонологического центра (ДГПЦ) Санкт-Петербурга, отмечается ежегодный рост числа обращений детского населения по поводу БОД, причем более 70% случаев бронхолегочных болезней характеризуются затяжным или рецидивирующим течением и требуют длительного динамического наблюдения и лечения. Динамика регистрации неблагоприятных вариантов течения респираторных болезней (по данным ДГПЦ 2000–2007 гг.) представлена на рис. 2.

Актуальность и медицинское значение неблагоприятно протекающих БОД у детей — очевидны, поскольку именно длительно текущие и рецидивирующие бронхолегочные процессы, без полного клиничко-рентгенологического и морфологического завершения, могут быть



Рибомунил
Мембранные протеогликаны + рибосомы

**РАЗОРВАТЬ ПОРОЧНЫЙ КРУГ
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

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

ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА:

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

КОРРЕКТОР НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА:

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

Форма выпуска

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

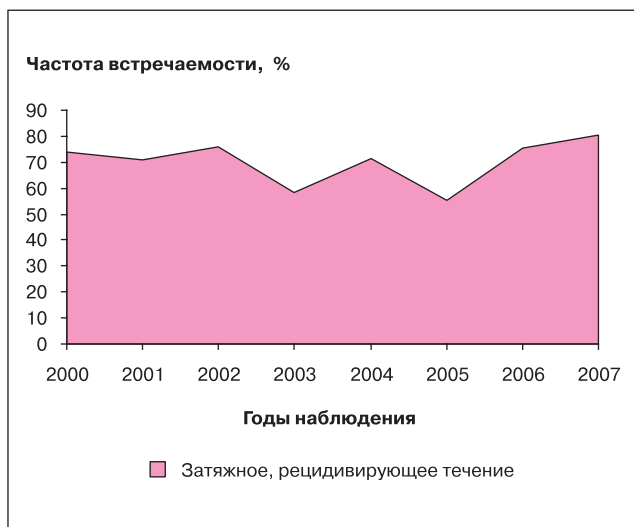
Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.
Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005



ЗАО "А/О Пьер Фабр"
119048 Москва Усачева 33 стр. 1.
Тел.: (495) 745 26 50; Факс.: (495) 745 26 54

Пьер Фабр
Медикамент

Рис. 2. Динамика регистрации затяжных и рецидивирующих вариантов течения респираторных болезней (по данным ДГПЦ 2000–2007 гг.)



источником формирования хронических форм болезней, быть причиной инвалидности. Доказано, что распространенность хронической патологии у детей с затяжными и рецидивирующими БОД достаточно высока и составляет, по данным статистических исследований, 190–230 на 1000 детского населения [1]. Экономический же ущерб неблагоприятно протекающих БОД оценивается экспертами Российской Федерации в сумму эквивалентную 1,6 млрд \$, причем диагностический поиск, диспансерное наблюдение пациентов этой группы требуют дополнительного, несравненно более значительного увеличения экономических затрат. В среднем, ущерб обострения или рецидива болезни, только за счет стоимости исключительно базового набора медикаментов, увеличивается на 15–100 \$ (450–3000 рублей). Таким образом, каждый неблагоприятно протекающий эпизод или рецидив бронхолегочного заболевания, повышает не только риск осложнений и ухудшает исход, но и увеличивает прямые и не прямые затраты на лечение [5].

Среди основных, непосредственных причин затяжного и рецидивирующего течения БОД у детей следует отметить:

- ухудшение уровня здоровья детского населения с увеличением в популяции числа детей с дефектами факторов защиты. Это убедительно показали данные диспансеризации детского населения РФ, проведенной в 2002 г. Было выявлено, что большинство детей, проживающих в РФ, относится к 2-й группе здоровья, то есть, имеет некоторые функциональные и морфологические особенности организма, отклонения в иммунном статусе, в физическом развитии [3];
- негативные ante/постнатальные факторы, отражающиеся на функционировании иммунной системы и других защитных механизмах [1];
- наличие у большинства пациентов различных фоновых болезней и коморбидных состояний, особенно аллергической природы, распространенность которых по данным отечественных и зарубежных авторов составляют до 20–40% всего населения планеты [3–4];

- рост резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам, традиционно используемым в педиатрии (пенициллинам, макролидам, цефалоспорином 1-го поколения), с увеличением в популяции числа детей с персистирующей инфекцией, то есть числа пациентов, не способных к полной эрадикации микроорганизма;
- ятрогенное воздействие, связанное с чрезвычайно широким и нерациональным использованием лекарств (особенно длительным и нерациональным применением антибиотиков и жаропонижающих препаратов, обладающих иммунодепрессивными свойствами).

Многочисленными научными исследованиями, посвященными проблеме затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций у детей, убедительно показано, что в основе подавляющего большинства этих состояний лежат вторичные, приобретенные в ходе течения инфекционного процесса нарушения иммунного гомеостаза, причем, как правило, транзиторного характера. Именно поэтому, в последние годы, большое значение в комплексном лечении неблагоприятно протекающих форм заболеваний респираторного тракта, придается восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза, то есть иммунокоррекции. Следует отметить, что в настоящее время в РФ зарегистрировано более 1100 иммуностропных препаратов (6,5% всех зарегистрированных лекарственных средств) самого разного происхождения, оказывающих в той или иной мере влияние на иммунный статус организма (микробных, растительных, пептидных, созданных на основе цитокинов, синтетических). Большое число препаратов осложняет выбор лекарства и не всегда демонстрирует ожидаемый клинический эффект. Многие из иммунокоррирующих препаратов имеют строго направленное воздействие на иммунную систему, что требует серьезного иммунологического обследования пациента с целью уточнения уровня, характера и степени выраженности иммунного нарушения. Ряд препаратов имеют серьезные побочные и нежелательные эффекты. Некоторые лекарства недостаточно изучены или не допущены к применению в педиатрической практике. Поэтому, выбор лекарственного препарата для иммунокоррекции ребенка, является чрезвычайно ответственным мероприятием. В педиатрии до настоящего времени не разработаны единые подходы к иммунотерапии. Однако этот вид лечения считается целесообразным и обоснованным:

- в группе часто болеющих детей;
- при затяжных, рецидивирующих и хронических инфекционных процессах;
- у инфицированных туберкулезом детей, при наличии локальной или генерализованной грибковой инфекции;
- при неблагоприятной эпидемической ситуации по респираторным и другим инфекциям;
- у детей, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом;
- при некоторых формах онкологических болезней.

Иммунотерапия может проводиться на всех этапах комплексного лечения пациента (стационар-поликлиника-санаторий) с индивидуальным подбором препарата до полного функционального восстановления всех звеньев иммунной системы [6].

При выборе иммунокорригирующего препарата для комплексного лечения затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций следует учитывать следующие обязательные условия:

- препарат должен быть разрешен к использованию в педиатрической практике;
- должен обладать эффективностью, убедительно доказанной в клинических испытаниях (иметь хороший уровень доказательности);
- иметь хороший профиль безопасности с минимальным числом побочных и нежелательных эффектов;
- иметь возможность быть использованным по клиническим показаниям, без обязательного предварительного иммунологического обследования пациента;
- предоставлять возможность применения, как в острый период болезни, так и для профилактики респираторных инфекционных болезней.

Наиболее часто в современной терапии неблагоприятно протекающих респираторных инфекций у детей, с целью иммунокоррекции, назначают иммуномодуляторы — лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) [8]. Особой популярностью у педиатров пользуются иммуномодуляторы бактериального происхождения. Это связано с многолетним опытом их клинического использования (с начала XX века). В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лиофилизированные экстракты (лизаты) наиболее актуальных возбудителей респираторных инфекций. Эти лекарственные средства при введении в организм способны индуцировать специфический иммунный ответ, а для их назначения не требуется предварительное иммунологическое обследование пациента.

Бактериальные иммуномодуляторы принято классифицировать по месту их максимального фармакологического эффекта: на препараты преимущественно местного и системного действия.

К препаратам местного действия относятся ИРС 19, Имудон, **системного действия** — рибомунил, Бронхо-мунал, Ликопид и т.д.

Среди обширной группы бактериальных иммуномодуляторов наиболее изученным препаратом системного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, является Рибомунил (Pierre Fabre). Рибомунил представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящим из рибосом четырех наиболее актуальных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *K. pneumoniae*), а также содержит в качестве адьюванта протеогликан клеточной стенки *K. pneumoniae*.

Рибомунил — единственный в мире препарат из рибосомальных фракций, разрешенный к клиническому использованию. Рибосомы, входящие в его состав, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. При введении в организм они способны вызывать образование специфических антител к проблемным возбудителям. Доказано, что рибосомальные фракции являются более очищенными, чем лизаты цельных бактерий и более иммуногенными. Высокую иммуностимулирующую активность препарата объясняют содер-

жанием в рибосомах иммуногенных детерминант общих с детерминантами клеточной поверхности, но связанных с РНК рибосом и в таком виде более иммуногенных (1 мкг рибосом эквивалентен по иммуногенности 1 мг лизата и защищает также как 1 мкг ослабленной вакцины) [9]. Имеющиеся в препарате мембранные протеогликан усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также оказывают стимулирующее влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности [10].

В исследованиях было доказано, что рибомунил

- стимулирует образование специфических антител, идентичных антигенам респираторных патогенов как со стороны местного, так и системного иммунитета;
- стимулирует функциональную активность Т и В лимфоцитов;
- стимулирует выработку специфических антител (IgM, IgG и особенно значительно сывороточного и секреторного IgA);
- повышает количество CD3+, CD4+;
- стимулирует выработку некоторых интерлейкинов (ИЛ 1; ИЛ 6) и интерферонов, нормализует показатели перекисного окисления липидов, активизирует хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный) [10];
- обладает двойным эффектом: специфической стимуляцией иммунитета к наиболее распространенным патогенам и неспецифической активацией клеток системы иммунитета;
- имеет хороший профиль безопасности (практически не имеет противопоказаний), не имеет выявленных лекарственных взаимодействий с другими препаратами и разрешен к применению у детей с 6-ти месячного возраста [2, 7].

Таким образом, с учетом иммунокорригирующих свойств препарата, рибомунил можно рассматривать как вакцину с иммуномодулирующим эффектом, формирующую длительную иммунную память. Средняя продолжительность терапевтического эффекта после проведения трехмесячного курса лечения может продолжаться до 1,5–2 лет [11]. С учетом вакцинального эффекта, этот препарат может применяться как для профилактики респираторных инфекций, так и в структуре схем их комплексного лечения, при этом, как указывалось выше, нет необходимости в определении исходного иммунного статуса пациента.

С профилактической целью рибомунил назначается детям старшего возраста в разовой дозе 3 таблетки, детям моложе 3-х лет — 1 пакетик гранулята, растворенного в воде, однократно в течение дня, утром натощак в течение 4-х дней каждого месяца на протяжении 5 мес.

Препарат имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности, поскольку только за период 1985–1999 гг. прошел 28 клинических испытаний во Франции, Германии, России и других странах Европы, из которых 19 двойных слепых плацебо контролируемых были выполнены с участием 14 213 пациентов с рецидивирующими бронхолегочными инфекциями (взрослых и детей) [11].

Детский городской пульмонологический центр Санкт-Петербурга располагает 10-летним опытом клинического использования рибомунила у детей самого разного возраста (от 12 мес до 17 лет). Только за последние три года препарат использован с целью восстановления иммунологической дисфункции в комплексном лечении 80 пациентов с затяжным и рецидивирующим течением наиболее распространенных клинических вариантов БОД, прежде всего пневмоний, бронхитов, бронхиальной астмы. Особенности клинического течения затяжных вариантов БОД характеризовались нетяжелым, но вялотекущим бронхолегочным процессом, в клинике которого преобладали продолжительный кашель и физикальная симптоматика (длительные хрипы и/или перкуторные изменения).

Для рецидивирующих вариантов БОД были характерны повторные респираторные эпизоды, протекающие по типу острых бронхитов или пневмоний, через «светлые» промежутки после выздоровления, каждый из которых, в свою очередь, завершался полной или частичной обратной динамикой. Симптоматика поражения дыхательных путей при затяжных и рецидивирующих БОД по данным ДГПЦ представлена в таблице.

Курсы иммунотерапии рибомунилом проводились в разные сроки болезней (чаще в период вялотекущего обострения) в комплексе с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, антигистаминными, бронходилатационными и другими препаратами. Подобная комплексная терапия респираторных болезней способствовала:

- облегчению клинического течения и сокращению сроков бронхолегочных эпизодов, снижению потребности в антибактериальных препаратах у подавляющего большинства пациентов (65%);
- снижению числа обострений в течение года при рецидивирующем течении респираторных болезней (45%);

Таблица. Клиническая симптоматика поражения дыхательных путей при затяжных и рецидивирующих бронхолегочных болезнях у детей ($n = 80$) (по данным ДГПЦ)

Клинические симптомы	Частота встречаемости, %
Кашель	50
Мокрота	18,8
Физикальная симптоматика	17,5
Бронхообструктивный синдром	10
Наличие всех симптомов	3,7

- сокращению сроков обострения и увеличению продолжительности ремиссии при бронхиальной астме, особенно при инфекционной зависимости болезни;
- профилактике внутрибольничного инфицирования в период эпидемических подъемов заболеваемости ОРВИ.

Следует отметить отсутствие лекарственного взаимодействия с препаратами, наиболее часто применяемыми в лечении респираторных инфекций. Рибомунил хорошо сочетался с антибиотиками (пенициллинами, макролидами, цефалоспоридами), ингаляционными кортикостероидами, антигистаминными препаратами, бронходилататорами и др. Значимых нежелательных или побочных эффектов, непосредственно связанных с приемом препарата, в наших наблюдениях зарегистрировано не было. Накопленный нами опыт клинического применения рибомунила в комплексном лечении неблагоприятно протекающих БОД у детей позволяет считать целесообразным включение препарата в лечебный процесс с целью безопасной иммунокоррекции, позволяющей облегчить тяжесть течения, сократить продолжительность болезни, уменьшить медикаментозную нагрузку, восстановить иммунный гомеостаз организма, предупредить возможные рецидивы, осложнения, хронизацию болезней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2004. — С. 8–10.
2. Коровина Н.А. и др. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 5–15.
3. Геппе Н.А. Курение табака у детей и подростков: влияние на состояние здоровья и профилактика. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 3. — С. 15–18.
4. Намазова Л.С. и др. Иммунотерапия пациентов с респираторной аллергией // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 9. — С. 474–475.
5. Шахнина И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Информационный сборник. — М., 1998. — С. 10–17.

6. Сенцова Т.Б. Иммуномодуляторы в практике педиатра. Атмосфера // Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 3. — С. 44–45.
7. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
8. Нестерова И.А., Старченко А.А. и соавт. Иммунотерапия и иммуностропные препараты. Справочник по иммунотерапии. — СПб.: Диалог, 2002. — С. 88–100.
9. Faure G., Bene M.C. Use of bacterial ribosomal immunostimulators in respiratory tract infections // Clin. Immunother. — 1995. — № 4. — Р. 138.
10. Youmans A.S., Youmans G.P. Immunogenic activity of ribosomal fraction obtained from Mycobacterium tuberculosis // J. Bacteriol. — 1965. — Р. 89–130.
11. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. Методический анализ опубликованных клинических испытаний рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР инфекций // Мед. новости. — 2000. — № 9. — С. 32–33.

О.С. Гундобина, Е.В. Комарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение ферментных препаратов в педиатрии

В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ — НАРУШЕНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЕЕ ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, А ТАКЖЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ТРЕБОВАНИЯ, КОТОРЫМ ДОЛЖНЫ СООТВЕТСТВОВАТЬ ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ЧТОБЫ ЭФФЕКТИВНО КОРРИГИРОВАТЬ ЭКЗОКРИННУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЭТОЙ ЦЕЛИ, ДЕМОНИСТРИРУЮТ СВОЙСТВА, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ДОСТИЧЬ ТАКОГО РЕЗУЛЬТАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением
восстановительного лечения детей
с болезнями органов пищеварительной
системы НИИ профилактической
медицины и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-02-76
Статья поступила 11.02.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Своевременная диагностика и терапия заболеваний поджелудочной железы у детей являются одной из наиболее сложных проблем клинической гастроэнтерологии. В настоящее время достоверных сведений о частоте патологии поджелудочной железы в детском возрасте нет. Практика показывает, что, с одной стороны, отмечается определенная тенденция к нарастанию частоты этих заболеваний, с другой — распознавание их представляет значительные трудности и вне специализированных учреждений нередко сопровождается диагностическими ошибками. Существует множество причин, приводящих к нарушению экскреторной функции поджелудочной железы. В зависимости от механизма, лежащего в основе развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, выделяют абсолютную панкреатическую недостаточность, развивающуюся при уменьшении объема функционирующей паренхимы поджелудочной железы, и относительную, обусловленную причинами, непосредственно не связанными с поджелудочной железой [1, 4, 5]:

- незрелость поджелудочной железы;
- деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов);
- обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку;
- снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков поджелудочной железы, приводящее к закислению содержимого двенадцатиперстной кишки до pH 4,0 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот;
- недостаточность активации ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи;
- дискинезия двенадцатиперстной и тонкой кишки, вследствие чего наблюдается нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом;
- нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов);
- гипобальбуемия вследствие дефицита белка в пище (нарушение синтеза ферментов);
- воздействие лекарственных препаратов или токсическое отравление различными веществами;
- метаболические нарушения;
- сосудистые нарушения и травмы поджелудочной железы;
- инфекционные и паразитарные заболевания.

O.S. Gundobina, E.V. Komarova

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

Application of enzymatic medications in pediatrics

THE ARTICLE CONSIDERS ONE OF THE TOPICAL ISSUES OF CHILDREN'S GASTROENTEROLOGY — DISTURBANCE OF THE PANCREAS FUNCTIONING, ITS POSSIBLE REASONS AND CLINICAL MANIFESTATIONS, AS WELL AS DIAGNOSTICS AND TREATMENT ISSUES. THE ARTICLE CONSIDERS THE REQUIREMENTS FOR ENZYMATIC MEDICATIONS TO EFFICIENTLY CORRECT THE EXCRETORY INSUFFICIENCY OF THE PANCREAS. THE AUTHORS DESCRIBE A HIGH-PERFORMANCE MEDICATION FOR THIS CASE, DEMONSTRATE ITS FEATURES.

KEY WORDS: EXCRETORY INSUFFICIENCY PANCREAS, TREATMENT, ENZYMATIC MEDICATIONS, CHILDREN.

Указанные состояния приводят к уменьшению или прекращению выделения эндогенных панкреатических ферментов в проксимальные отделы тонкой кишки. В результате чего поступающая пища не может быть адекватно расщеплена и абсорбирована, что способствует развитию клинической картины заболевания.

Первичный хронический панкреатит у детей, в отличие от взрослых, встречается редко. Чаще заболевание является исходом острого панкреатита, развивается после острых инфекционных болезней (эпидемического паротита, других острых вирусных инфекций) и особенно травм живота. Редко причинами его могут быть муковисцидоз, гиперлипидемии, дефицит α_1 -антитрипсина, желчнокаменная болезнь, аномалии сфинктера Одди и устья протока поджелудочной железы, нарушение взаиморасположения общего желчного и панкреатического протоков. К числу факторов риска хронического панкреатита у детей относят лекарственные (тетрациклинами, стероидными гормонами) поражения поджелудочной железы, описторхозную инвазию. Одним из ведущих факторов развития заболевания является активация панкреатических ферментов в протоках и паренхиме железы, что приводит к возникновению отека, некроза и последующему фиброзу с экзокринной и эндокринной недостаточностью [4].

Хронический панкреатит обычно развивается постепенно и характеризуется наличием латентной (субклинической) стадии, во время которой отмечаются ухудшение самочувствия, диспептический синдром (снижение аппетита, тошнота). Затем появляется боль в верхнем отделе живота (преимущественно в околопупочной области), прогрессивно нарастающая, усиливающаяся после приема пищи и физической нагрузки и ослабевающая в положении сидя при наклоне туловища вперед. У значительной части детей отмечается иррадиация боли в поясницу, нижнюю часть спины; опоясывающая боль в детском возрасте наблюдается редко. Продолжительность болевых приступов различна: от нескольких часов до нескольких суток, иногда они перемежаются достаточно длительными безболевыми периодами [10]. Позднее присоединяются изменения со стороны кишечника, обусловленные развитием синдрома нарушенного всасывания с диареей и панкреатической стеатореей, о чем свидетельствует появление «жирного» блестящего кала, трудно смываемого со стенок унитаза. Кал, особенно в начальных стадиях и при легком течении заболевания, может оставаться оформленным, иногда отмечается склонность к запору. На фоне болевого и диспептического синдромов всегда наблюдаются признаки хронической интоксикации: общая слабость, повышенная утомляемость, головная боль, эмоциональная лабильность, реже — повышение температуры тела. У больных иногда снижается масса тела (у некоторых детей во время обострения заболевания потеря массы тела весьма значительна). Следует подчеркнуть, что клиническая картина хронического панкреатита у детей весьма вариабельна и во многом определяется периодом заболевания, тяжестью процесса, степенью гиперферментемии, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний.

Обострение хронического панкреатита следует дифференцировать с острым панкреатитом, в основе которого лежит активация панкреатических ферментов, обуславливающая аутолиз железы с развитием реактивного воспаления и токсемии. Острый панкреатит у детей протекает по типу интерстициального, реже — геморрагического, при наличии инфекции он может трансформироваться в гнойный панкреатит. Острый отек поджелудочной железы при интерстициальном панкреатите обуславливает развитие болевого синдрома, заставляющего ребенка принять вынужденное положение: на левом боку или коленно-локтевое [3]. При этом характерно несоответствие между интенсивным характером боли и результата-

ми пальпации: живот остается мягким, доступным пальпации; характерные для заболевания болевые зоны и мышечная защита отсутствуют. В большинстве случаев процесс ограничивается воспалением без развития некроза.

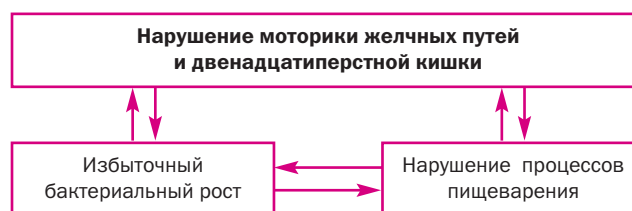
Наиболее часто в педиатрии изменения со стороны поджелудочной железы носят функциональный характер, возникают вторично и характеризуются слабовыраженной клинической симптоматикой. При этом воспалительные изменения в железе отсутствуют, процесс развивается по типу висцеро-висцерального рефлекса и ограничивается преходящим отеком. Как правило, панкреатопатия вызывается приемом «необычной» пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функционирования поджелудочной железы, связанными с заболеваниями гастродуоденальной зоны, гепатобилиарной системы и патологией со стороны тонкой и толстой кишки (рис.) [2].

Клинически панкреатопатия проявляется кратковременной болью, преимущественно в левом подреберье, снижением аппетита, иногда — неустойчивым стулом, стеатореей, реже — креатореей. Область левого реберно-позвоночного угла, куда проецируется и непосредственно прилежит забрюшинно расположенная поджелудочная железа, иногда слегка напряжена и чувствительна при пальпации.

По данным исследований, проводимых в НЦЗД РАМН, реактивные изменения поджелудочной железы наблюдались у 33% детей с хроническим запором, в 68% случаев — при целиакии и у 38% детей, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В работе Зайцевой О.В., Вовк А.Н. (2003 г.) показано, что панкреатопатия диагностируется у 64% детей с дискинезией желчевыводящих путей [6]. В настоящее время (по литературным данным) большое влияние уделяется проблеме взаимосвязи хеликобактериоза и реактивных изменений поджелудочной железы. Экспериментальные работы показали, что вакуолизирующий токсин хеликобактерий ингибирует выработку ферментов поджелудочной железы. Очевидно, именно этим объясняется частое сочетание заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом, с проявлениями панкреатической недостаточности.

В оценке состояния поджелудочной железы важное значение придается определению активности панкреатических ферментов в крови и моче. При панкреатопатии содержание амилазы в крови и диастазы в моче в большинстве случаев не изменяется или возрастает незначительно, в то время как при остром панкреатите эти показатели могут увеличиваться в 10 и более раз. Частота обнаружения гиперферментемии зависит от фазы болезни и сроков поступления пациента в стационар [4]. Широкое распространение получило определение фекальной эластазы-1, которая не разрушается при пассаже через кишечник и не изменяется на фоне приема панкреатических ферментов. Иммуноферментный метод диагностики эластазы-1 является информативным высокоспецифичным (93%), позволяющим оценить степень нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Уровень эластазы в норме составляет 200–550 мкг/г кала, при умеренной экзокринной недостаточности ее содержание в пределах от 200 до 100 мкг/г, при тяжелой степени — менее 100 мкг/г [10].

Рис. Нарушение моторики желчных путей и двенадцатиперстной кишки



Самым доступным методом диагностики функциональных нарушений поджелудочной железы является микроскопия фекального мазка. При наличии внешнесекреторной недостаточности, сопровождающейся дефицитом или снижением активности панкреатических ферментов, нарушается процесс расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике, что характеризуется повышенным содержанием нейтрально жира, непереваренных мышечных волокон, жирных кислот, мыл и крахмальных зерен в кале [1,8].

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы позволяет выявить увеличение размеров поджелудочной железы; изменение эхоплотности (отек, уплотнение); наличие гиперэхогенных образований; оценить состояние вирсунгова протока. Этот метод используется также для контроля за течением заболевания и для выявления осложнений [10].

При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, необходимо рано, до развития мальабсорбции, начать заместительную терапию панкреатическими ферментами [9]. Традиционно для этого используется панкреатин — препарат, приготовленный из поджелудочной железы животных. Однако в условиях интенсивного кислотообразования в желудке происходит его частичная инактивация, и препарат не оказывает ожидаемого лечебного эффекта. С развитием фармацевтической промышленности, знаний о механизме процессов пищеварения появились новые формы препаратов, содержащих панкреатин в виде таблеток, драже, гранул с защитной оболочкой и микросфер, помещенных в капсулу. В настоящее время ферментные препараты,

используемые в клинической практике, должны отвечать определенным требованиям:

1. Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции

- содержание достаточного количества активных пищеварительных ферментов.

2. Действующее начало (панкреатин) должно достичь точки приложения (двенадцатиперстной кишки), не подвергаясь разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике

- оптимум действия в интервале pH 5–7;
- устойчивость к действию соляной кислоты, пепсина и других протеаз;
- равномерное и быстрое перемешивание ферментов с пищей;
- одновременный пассаж с пищей через привратник и пилорический сфинктер.

3. Эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в двенадцатиперстную кишку

- быстрое и 100% высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке.

4. Безопасность

- хорошая переносимость;
- нетоксичность;
- отсутствие существенных побочных реакций.

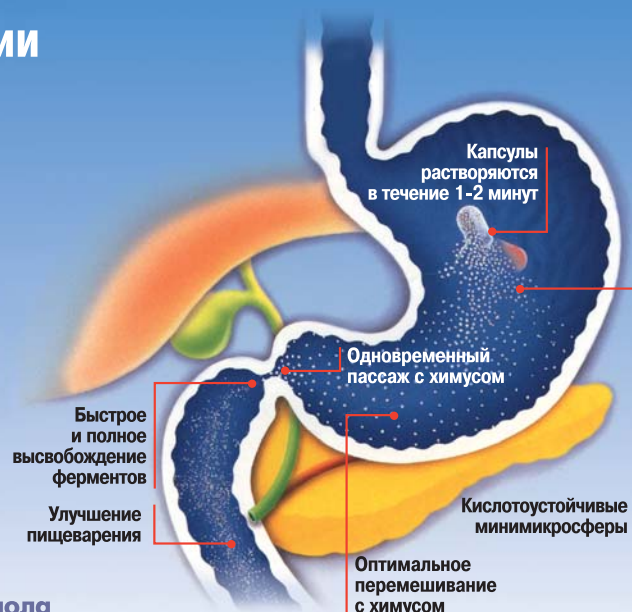
Современной лекарственной формой, созданной для лечения пациентов с нарушениями процессов пищеварения, является ферментный препарат Креон, содержащий минимикросферы. Максимальная эффективность препарата обеспечивается за счет [2]:

МИНИМИКРОСФЕРЫ — новая технология эффективной терапии

Креон® 10 000
Креон® 25 000
Креон® 40 000

*Высокая эффективность
при нарушениях процессов пищеварения*

- **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции**
- **Эффективен у всех групп пациентов независимо от пола и возраста**
- **Эффективен в лечении синдрома мальабсорбции при недостаточности поджелудочной железы**
- **Кислотоустойчивые минимикросферы обеспечивают идеальную фармакокинетику препарата**



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solway-pharma.ru
Http://www.solway-pharma.ru
Http://www.mucoviscidos.ru, Http://www.gastrosite.ru

Таблица. Количество частиц в капсуле и содержание ферментов в одной минимикросфере

Препарат	Содержание липазы в 1 капсуле	Количество частиц в 1 капсуле	в 1 минимикросфере/ микротаблетке (ЕД)		
			Липаза	Амилаза	Протеаза
Креон 10 000 ЕД	10 000 ЕД	285–303	33–35	26–28	1,98–2,1
Креон 25 000 ЕД	25 000 ЕД	488–501	50–51	35,9–36,9	2–2,1

- желатиновой капсулы, которая быстро растворяется в кислой среде желудка, что обеспечивает равномерное перемешивание минимикросфер с пищевым химусом и максимальное соприкосновение ферментов и пищи;
- кислотоустойчивой оболочки, покрывающей каждую минимикросферу и надежно защищающей панкреатин от агрессивной среды желудка;
- оптимального диаметра минимикросфер (до 1,4 мм), способных свободно проходить через пилорический сфинктер в фазу пищеварения;
- синхронной эвакуации минимикросфер и химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку, где начинается быстрое высвобождение и активация всего поступившего панкреатина.

Незащищенный панкреатин под действием соляной кислоты подвергается полному разрушению и (в отличие от микросферической формы препарата Креон) не проходит через пилорический сфинктер в фазу пищеварения, что не обеспечивает достаточной эффективности терапии.

Эффективность Креона в отношении болевого синдрома объясняется тем, что ферменты, входящие в препарат, разрушают секретирующиеся в просвет двенадцатиперстной кишки регуляторные белки — рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина. В результате чего снижаются продукция и высвобождение соответствующих гормонов, что тормозит процессы секреции в поджелудочной железе и приводит к снижению давления в протоках и паренхиме органа, уменьшению его ишемии и напряжения капсулы [7, 8].

В Российской Федерации зарегистрировано две формы выпуска препарата: Креон® 10 000 и Креон® 25 000 (табл. 1). Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от выраженности клинических проявлений и содержания жиров в пище. Рекомендуется принимать половину или треть разовой дозы в начале еды, а остальную часть — во время ее. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая. При затрудненном глотании (например, у маленьких детей) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к жидкой пище, не требующей прожевывания, или принимают с жидкостью. Любая смесь минимикросфер с пищей или с жидкостью не подлежит хранению — ее следует принимать сразу же после приготовления. Размельчение или разжевывание минимикросфер, а также добавление их к пище с pH выше 5,5 приводит к разрушению оболочки, защищающей от действия желудочного сока.

Важно обеспечить постоянное достаточное поступление жидкости в организм, особенно в период повышенной потери жидкости. Недостаточная гидратация может привести к обострению запора.

Обычная начальная дозировка Креона составляет 10 000 Ед липазы с основным приемом пищи и 1/2 капсула при легкой закуске. Однако могут потребоваться и более высокие дозировки, для того чтобы минимизировать стеаторею и поддержать хорошее состояние питания. Согласно обычной клинической практике пациент должен получить вместе с пищей не менее 20 000–30 000 Ед липазы в сутки в зависимости от возраста.

У грудных детей на каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока в качестве начальной дозы рекомендуется принимать от 1/4 до 1/3 капсулы препарата Креон 10 000 (2500–3333 Ед липазы), что приблизительно соответствует 400–800 Ед липазы/1 грамм жиров пищи. Минимикросферы смешивают с небольшим количеством пищи (грудным молоком, фруктовым пюре и т.д.) и дают с ложки непосредственно перед кормлением. При необходимости дозу увеличивают постепенно, согласно клиническим симптомам, объективным показателям веса тела, роста и абсорбции жиров.

В 1990 г. Pinho AC. Cadernos Do Generalista было проведено открытое клиническое исследование препарата Креон в амбулаторной практике «Замещение ферментов поджелудочной железы при диспепсии». В исследование было включено 1034 пациента по крайней мере с одним симптомом диспепсии: ощущение переполнения желудка после приема пищи, тошнота, метеоризм, боль в области живота, диарея. Все пациенты получали в течение 4 недель по 1 капсуле исследуемого препарата 3 раза в день. Статистически достоверное ослабление симптомов отмечено у 92% пациентов. Побочные эффекты встречались редко (< 0,8%) и не требовали прекращения лечения [2].

Таким образом, Креон является безопасным и эффективным лекарственным средством, улучшающим состояние больных при диспепсии.

Препараты, содержащие панкреатические ферменты в виде минимикросфер, могут применяться как постоянно (в качестве заместительной терапии), так и однократно, при пищевой нагрузке. Принимать Креон могут и здоровые люди с периодически возникающими жалобами на «дискомфорт» после приема жирной пищи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Корвина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 23.
2. Креон. Научная монография. — Solvay Pharma. 2003.
3. Щербатов П.Л. Ферментные препараты в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — № 1. — С. 78–80.
4. Баранов А.А., Климанская Е.В., Римарчук Г.В. Детская гастроэнтерология (избранные главы). — М., 2002. — С. 390–423.
5. Бельмер С.В., Гасилова Т.В. и др. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции (методические аспекты). — М., 2001. — С. 12.
6. Зайцева О.В., Вовк А.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 34.
7. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 34–38.
8. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдромах нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач. — 2001. — № 5–6. — С. 48–52.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005. — № 5. — С. 19–27.
10. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

В практику педиатра

Н.И. Багирова, В.И. Кириллов

Московский государственный медико-стоматологический университет

Инфекции мочевой системы у детей: клиника, диагностика, лечение

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ОДНО ИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ДЕТЕЙ — ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ. ОБСУЖДАЮТСЯ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. АВТОРЫ ДЕЛЯТСЯ СОБСТВЕННЫМ ОПЫТОМ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Кириллов Владимир Иванович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры педиатрии
Московского государственного
медико-стоматологического университета
Адрес: 107014, Москва,
ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3,
тел. 8 (495) 268-73-50
Статья поступила 08.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Инфекция мочевой системы (ИМС) — собирательное понятие, подразумевающее различную локализацию микробного процесса в органах мочевой системы (ОМС), которое включает:

- **пиелонефрит** — болезнь, характеризующаяся воспалением почечной паренхимы, которое при определенных обстоятельствах может вести к нарушению почечных функций;
- **цистит** — воспалительное заболевание стенки мочевого пузыря, встречающееся главным образом у девочек;
- **уретрит** — воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала (у детей встречается редко).

С позиций практикующего врача-нефролога наибольшую значимость представляют пиелонефрит и цистит, занимающие ведущее место в структуре нефрологической патологии (см. табл.).

Подобные состояния целесообразно рассматривать в рамках единого понятия о воспалении в мочевом тракте, где возможна миграция патологического процесса: цистит → пиелонефрит, пиелонефрит → цистит [1]. В противном случае также «теряется» так называемая неклассифицируемая ИМС (неуточненной локализации) — нередкая ситуация в педиатрии, когда с помощью доступных методов исследования не представляется возможным установить ее точную локализацию. В реализации микробно-воспалительного процесса в ОМС особая роль отводится предрасполагающим факторам. Более того, только на фоне указанных причин так называемый вторичный пиелонефрит способствует развитию хронической почечной недостаточности. Поэтому выявление таких состояний, как аномалии ОМС, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, приводящих к нарушению уродинамики, имеет первостепенное значение. В клинических ситуациях, не позволяющих диагностировать данные патогенетические факторы, возможен их транзитный характер.

В зарубежной практике термин «ИМС» (без уточнения локализации) достаточно распространен. Основное практическое значение имеют предрасполагающие факторы, наличие которых отягощает прогноз заболевания в отношении весьма вероятного вовлечения почечной паренхимы и последующего нарушения функции почек. На наш взгляд, «первичных» вариантов ИМС не существует вообще, а существование этого понятия обусловлено отсутствием информации о патогенезе ИМС.

Несмотря на различия в суждениях о причинах ИМС, общепринята ведущая роль кишечных бактерий, среди которых доминирует кишечная палочка, подтверждающая мнение о том, что источником инфицирования ОМС является кишечник.

97

N.I. Bagirova, V.I. Kirillov

Moscow State Medico-Stomatological University

Urinary system infection in children: clinical course, diagnostics, treatment

THE ARTICLE HIGHLIGHTS ONE OF THE MOST FREQUENT CHILDREN'S MICROBIAL AND INFLAMMATORY DISEASES — A URINARY SYSTEM INFECTION. THE AUTHORS DISCUSS THE ISSUES OF ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTICS OF THIS PATHOLOGY. THEY ALSO SHARE THEIR OWN EXPERIENCE IN TREATMENT OF THE EXCRETORY TRACT INFECTIONS.

KEY WORDS: URINARY TRACTS INFECTION, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS, TREATMENT, CHILDREN.

Таблица. Локализация инфекций мочевой системы

Локализация	Предрасполагающие факторы
Пиелонефрит*	Аномалии развития ОМС, гипо/дисплазии почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс без явных нарушений уродинамики
Цистит**	Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, инфравезикальная обструкция
Неклассифицируемая ИМС**	—

Примечание:

* — возможно нарушение тубулярных, гломерулярных функций почек, хроническая почечная недостаточность;

** — без нарушения функций почек.

Представители кишечной флоры (особенно кишечная палочка) обладают рядом факторов, позволяющих им выживать в мочевых путях и реализовывать свои вирулентные качества. К ним относятся: адгезины; специфические О- и К-антигены; повышенная метаболическая активность, а также стимуляция эластаз и «респираторного взрыва». Кокковая флора и синегнойная палочка являются более редкими возбудителями ИМС, преимущественно выявляются у «стационарных» пациентов.

Частота высева того или иного микроорганизма может варьировать и зависит от места пребывания пациента (амбулаторные или больничные условия), временных и экологических факторов.

Следует подчеркнуть, что результаты бактериологического исследования мочи не всегда отражают этиологию ИМС, о чем свидетельствует наличие данных о различии результатов микробиологии образцов из лоханки и полученных при микции. Это является нередкой причиной эмпирического подбора эффективного антибактериального препарата при лечении ИМС.

Наличие инфицирующих микроорганизмов в ОМС является необходимым, но недостаточным условием реализации любой локализации ИМС. Так, известно множество случаев повторного обнаружения бактерий в моче при отсутствии симптомов заболевания мочевой системы («бессимптомная бактериурия»).

До сих пор не утихают споры о путях инфицирования мочевого тракта. Не вызывает сомнений факт, что при уретрите и цистите проникновение инфицирующих микроорганизмов осуществляется через просвет мочевых путей.

Наибольшие разногласия касаются механизмов инфицирования верхних отделов мочевой системы. Преобладающей является точка зрения о восходящем пути инфицирования. Восходящему инфицированию почек способствует частое наличие у детей пузырно-мочеточникового рефлюкса. Последующее распространение инфекции происходит через так называемый интрателарный рефлюкс, приводящий к забросу мочи в собирательные трубочки.

Гематогенный путь инфицирования почек чаще реализуется при наличии двух факторов: системной бактериемии и уростаза в лоханке. Не исключен первичный занос инфекции лимфогенным путем, принимая во внимание наличие тесных коммуникаций в данной системе между толстым отделом кишечника, богатым микрофлорой, и ОМС.

Локальные механизмы воспаления, происходящие при остром процессе и трансформации его в хронический, не вполне ясны и требуют дальнейших исследований. К уже известным необходимо отнести повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии, продукции хемокинов (объясняющих формирование клеточных инфильтратов в интерстиции почки), флогогенных субстанций (отек паренхимы), провоспалительных цитокинов (создающих условия для иммунного воспаления), кислородных метаболитов и протеаз (обуславливающих деструкцию элементов нефрона).

Нельзя умолчать и о весьма вероятном участии в патогенезе ИМС (и особенно пиелонефрита) иммунного фактора — депрессии защитных механизмов как на центральном, так и локальном уровнях. Участие иммунных механизмов, казалось бы, является закономерным в развитии инфекционного процесса, необходимым условием которого является снижение антибактериальной резистентности, особенно в случае слабовирулентной (как при ИМС) микрофлоры. Тем не менее данный патогенетический фактор, как правило, не учитывается при проведении комплексной терапии ИМС. К клиническим симптомам цистита относятся дизурические расстройства, характерные не только для данной патологии, но и для нейрогенных дисфункций мочевого пузыря.

Клинические признаки воспаления верхних отделов мочевого тракта (пиелонефрита) обычно не патогномичны, к ним относятся так называемые системные симптомы (лихорадка, интоксикация, астения), а также боли в боку и/или в пояснице и, соответственно, положительный симптом «поколачивания» в старшей возрастной группе. При хроническом вторичном пиелонефрите возможна артериальная гипертензия, которая чаще определяется с помощью суточного мониторирования артериального давления. В раннем возрасте клиническая картина пиелонефрита сходна с таковой при любой другой локализации воспалительного процесса (диспептические явления, «немотивированная» лихорадка, уплощение весовой кривой, признаки железодефицитной анемии и др.).

Важными признаками воспаления ОМС у грудных детей являются симптомы цистита (плач и покраснение лица при мочеиспускании, эквиваленты тенезмов, прерывистые порции мочи), создающие условия для восходящего инфицирования ввиду высокой вероятности пузырно-мочеточникового рефлюкса в данной возрастной группе.

Характерными для ИМС лабораторными признаками являются лейкоцитурия и бактериурия. В последние годы снижены критерии патологической бактериурии. Если для кишечной палочки они остались прежними ($\geq 10^5$ КОЕ/мл), то в отношении другой кишечной флоры, синегнойной палочки и грамположительных микроорганизмов, истинной бактериурией принято считать показатели $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Степень выраженности лейкоцитурии и бактериурии не может являться дифференциально-диагностическим критерием цистита и пиелонефрита.

К характерным признакам активной стадии пиелонефрита относится снижение функции почек по осмотическому концентрированию или осмолярности мочи в пробе Зимницкого, носящее транзиторный характер. Нормальным в условиях физиологического диуреза считается наличие хотя бы в одной порции мочи с удельным весом 1,012 (у детей первых 3 лет жизни) или 1,024 (в более старшем возрасте). При подозрении на стойкое снижение данной функции почек проводится проба с депривацией жидкости (при условии отсутствия гипернатемии). В случае сохраненной концентрационной функции плотность мочи должна доходить до 1,020 и

1,030 (соответственно в раннем и старшем возрасте), а в режиме определения осмолярности мочи — до 850 мосм/л. Острая фаза пиелонефрита нередко сопровождается слабо выраженной протеинурией. Высокие и стойкие ее показатели относятся к признакам нефросклероза у детей с вторичными вариантами болезни. Гематурия не является симптомом пиелонефрита как такового (за исключением калькулезного), но может встречаться на фоне предсуществующих аномалий развития ОМС. Данный признак чаще встречается при остром цистите (вплоть до макрогематурии). Значительно большую диагностическую значимость имеет изолированное повышение низкомолекулярных протеинов на фоне физиологической и патологической протеинурии, в том числе ретинолсвязанного протеина, β_2 микроглобулина, лизоцима, а также их суммарных значений при проведении электрофореза белков мочи [2–3].

При наличии мочевого синдрома большую ценность для диагностики пиелонефрита имеют нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, ускорение СОЭ, анемия (у детей раннего возраста), а также повышение уровня С-реактивного белка. В последнее время, особенно в зарубежной практике, для диагностики пиелонефрита широко используется радиоизотопный метод исследования — статическая нефросцинтиграфия с димеркаптосукциновой кислотой, меченной изотопом технеция (^{99m}Tc). К его недостаткам следует отнести однотипность получаемых сканограмм при транзиторных (пиелонефрит) и стойких (нефросклероз, гипо/дисплазия) состояниях, что требует повторного обследования.

УЗИ почек, мочевого пузыря проводится всем детям с ИМС. При остром цистите выявляется утолщение стенок мочевого пузыря. К наиболее частым эхографическим признакам острого пиелонефрита относится картина пиелита — отек слизистой оболочки лоханки, который визуализируется как ее утолщение и двухконтурность. Пиелит может сочетаться с диффузными изменениями паренхимы почки в виде нечеткости или утраты корково-мозговой дифференцировки и «исчезновением» пирамид. Количественные показатели при доплеровском исследовании значимо изменены только при тяжелом нефросклерозе. Необходимо подчеркнуть, что значительно большую ценность УЗИ почек представляет в отношении диагностики тяжелых аномалий развития ОМС: гидронефроза и мегауретера [4].

Кроме исследований, направленных на определение непосредственно воспалительного процесса в ОМС, в план обследования включаются процедуры для выявления предсуществующей патологии: внутривенная урография (аномалии развития ОМС), микционная цистоуретрография (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, инфравезикальная обструкция), исследование уродинамики (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря) и цистоскопия (цистит и аномалии расположения устьев мочеточников).

Основные лечебные мероприятия при ИМС сводятся к нормализации уродинамики, антибактериальной терапии. Диетические ограничения касаются лишь острых, экстрактивных блюд. Ограничение белка («почечный стол») не показано ввиду сохранности азотовыделительной функции почек у большинства детей с ИМС.

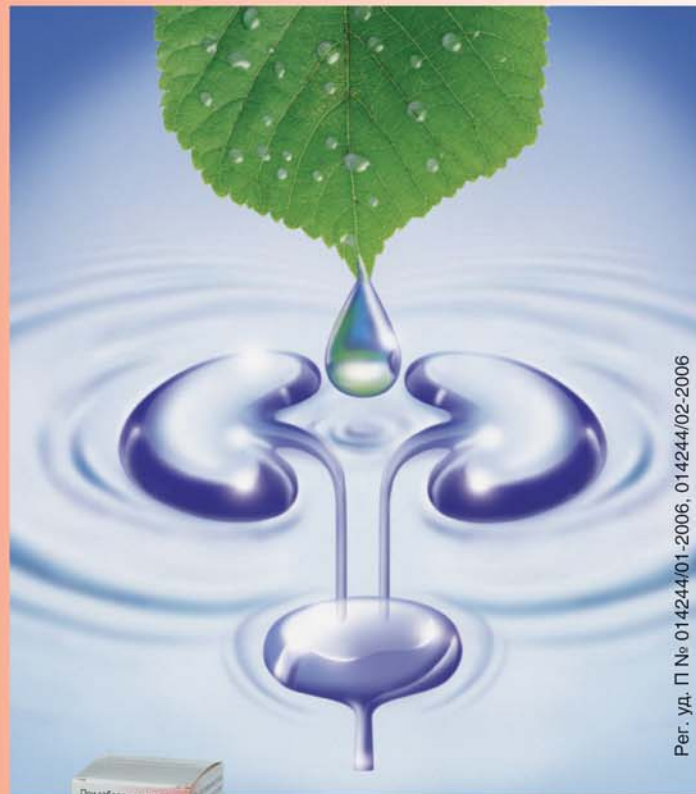
При любой локализации ИМС важен повышенный водный режим с регулярным (через 2–3 ч) опорожнением мочевого пузыря (при необходимости — «принудительные» мочеиспускания). Акцентируется внимание на полном опорожнении мочевого пузыря перед сном («двойное мочеиспускание»). Указанные рекомендации входят в комплекс мероприятий по нормализации уродинамики, нарушения которой относятся к важнейшим причинам ИМС.

В ряде случаев при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, в частности наиболее частой ее форме — гиперрефлекторном мочевом пузыре, применяют М-холинолитики, ноотропы.

phytoneering

Раскрывая силу растений

ГАРМОНИЯ ЛЕЧЕНИЯ Канефрон® Н



Рег. уд. П № 014244/01-2006, 014244/02-2006



Базисная терапия и профилактика воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей

- Обладает оптимальным сочетанием фармакологических эффектов: противовоспалительным, мягким мочегонным, спазмолитическим, вазодилаторным, антимикробным, нефропротекторным
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Удобен для длительного лечения взрослых и детей в любом возрасте

РЕКОМЕНДОВАНО:



BIONORICA
The phytoneering company

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

Необходимо подчеркнуть, что улучшению уродинамики способствуют также так называемые почечные растительные средства, которые давно и успешно используются в народной медицине. Однако ввиду утраты традиций их сбора и технологии приготовления на смену пришли официальные лекарственные препараты из растений, выращенных в экологически чистых зонах. Биологически активные вещества из них экстрагированы с применением высоких технологий. Наибольшую популярность у практикующих врачей приобрел эффективный и простой в применении растительный препарат — Канефрон Н. Он не только ликвидирует уродинамические расстройства, оказывает спазмолитический и мочегонный эффекты, но и обладает другими механизмами действия, направленными на устранение патогенетических факторов ИМС [5].

В частности, препарат нормализует микроциркуляцию в почках, ингибирует «кислородный взрыв», защищая от повреждения свободными радикалами мембраны нефроцитов и уроэпителиальных клеток, а также проявляет свойства непосредственно антимикробного средства [6–9]. Имеется положительный опыт применения Канефрона Н в сочетании с иммуномодулирующими лекарственными средствами без использования антибактериальных химиопрепаратов у детей с ИМС [10].

В клинической практике Канефрон Н назначается детям без возрастных ограничений — в жидкой (в раннем детстве) либо твердой лекарственной форме курсами по 2–3 нед в период активных проявлений ИМС, а также периодически в ремиссии для профилактики обострений.

В современных схемах лечения ИМС обязательным является применение этиотропных средств. Предпочтение в терапии пиелонефрита отдается парентеральному (внутримышечному, реже внутривенному) введению препарата. С учетом наиболее частых возбудителей заболевания и данных о лекарственной чувствительности наиболее часто применяются цефалоспорины 2-го и 3-го поколений (цефуроксим, цефамандол, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон), полусинтетические пенициллины в сочетании с ингибиторами β-лактамаз (амоксиклав/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам). Продолжительность курса указанных антибиотиков составляет 7–14 дней.

Ввиду потенциальной ото- и нефротоксичности реже используются аминогликозиды (гентамицин, тобромицин, нетилмицин, амикацин) (не более 5–7 дней). Условием их

безопасного применения является отсутствие семейного анамнеза по нарушениям слуха, тулопатиям, снижению диуреза.

По данным Н.А. Коровиной и соавт. (2003), высокоэффективна «ступенчатая терапия» пиелонефрита антибиотиками, имеющими парентеральную и пероральную лекарственные формы, когда в начале лечения используются в течение 2–3 дней их парентеральные лекарственные формы с последующим переводом на пероральный прием [11]. В случае отсутствия клинического эффекта от проводимой антибактериальной терапии на 3-й день от начала лечения производится замена препарата. Подобная коррекция лечения наиболее результативна при получении положительных результатов бактериологического исследования мочи с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры к антибиотикам. По мере нормализации клинического состояния у детей с пиелонефритом антибиотики сменяются уросептиками: нитрофуранами (фуразидин) или хинолонами (производными налидиксовой и пипеминовой кислоты, нитроксолином). Они назначаются курсами по 10–14 дней. Общая длительность этиотропной терапии активных проявлений (антибиотики + уросептики) составляет 4–6 нед.

Циститы обычно лечатся указанными уросептиками без использования антибиотиков. Инстилляцией мочевого пузыря уросептиками и антисептическими средствами назначаются детям при буллезных, гранулярных и геморрагических вариантах цистита.

На наш взгляд, в целях устранения дисбаланса инфицирующей мочевой тракт уропатогенов и антимикробной защиты целесообразно использование при резистентных к рутинной терапии вариантах пиелонефрита иммуномодулирующих лекарственных средств [5]. К данным клиническим ситуациям относятся затяжной и рецидивирующий характер заболевания, наличие тяжелой предрасполагающей патологии, грудной возраст пациентов, а также полирезистентность высеваемой микрофлоры или ее необычный характер.

Неоднозначность подходов специалистов к ведению детей с ИМС обусловливается недостаточной ясностью теоретических (патогенетических) и практических (диагностических и лечебных) аспектов данной группы патологических состояний. Прогресс в указанном разделе детской нефрологии будет реализовываться по мере дальнейшего раскрытия механизмов инфицирования мочевой системы в целях наиболее адекватных методов для их устранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Телбеева Л.Т., Кириллов В.И. Вопросы классификации инфекций органов мочевой системы у детей. III конгресс педиатров-нефрологов России. Материалы. — СПб., 2003. — С. 31–34.
2. Кириллов В.И., Нестеровская А.Ю., Богданова Н.А., Воронцов А.Л. Значение уропротеинограмм для оценки почечного статуса детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. V Российский конгресс по детской нефрологии: сборник тезисов. — Воронеж, 2006. — С. 100–107.
3. Tomlinson P.A., Smellie J.M., Prescod N. et al. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy // *Pediatr. nephrol.* — 1992. — № 8. — P. 21–25.
4. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. — С. 373.
5. Кириллов В.И., Телбеева Л.Т. Иммуномодулирующие лекарственные средства в лечении инфекций мочевых путей у детей: собственный опыт и перспективы. Успехи клинической иммунологии и алергологии / Под. ред. А.В. Караулова. — М.: Региональное отделение РАЕН, 2001. — Т. II. — С. 182–198.
6. Богданова Н.А., Кириллов В.И., Руненко В.И., Горицкий М.И. Комплексное применение антибактериальных и растительных препаратов на этапах лечения детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 60–66.
7. Barsom S. The treatment of renal diseases with canephron the urological practice // *J. Allg. Med.* — 1979. — V. 55, № 6. — P. 997–1000.
8. Кириллов В.И., Руненко В.И., Богданова Н.А., Мстиславская С.А. Влияние комплексной терапии на состояние почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в послеоперационном периоде // *Вопросы современной педиатрии* — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 36–42.
9. Козлова В.В., Аверьянова Н.И., Косарева П.В., Иванеева Н.В. Изучение антимикробной активности препарата Канефрон Н в отношении культур уропатогенных микроорганизмов *in vitro* // V Российский конгресс по детской нефрологии: сборник тезисов. — Воронеж, 2006. — С. 35–36.
10. Богданова Н.А., Кириллов В.И., Никитина С.Ю. Эффективность протоколов лечения острого пиелонефрита у детей с использованием растительных и иммуномодулирующих препаратов. V Российский конгресс по детской нефрологии: сборник тезисов. — Воронеж, 2006. — С. 35–36.
11. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Заплатников А.Л. Рациональный выбор активной антимикробной терапии инфекции мочевой системы у детей: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. — М.: Медпрактика, 2003. — Т. 3. — С. 119–170.

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Этиотропная и симптоматическая терапия острых респираторно-вирусных инфекций

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ — НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННАЯ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЯ. ОНИ НЕ ОТНОСЯТСЯ К КАТЕГОРИИ ТЯЖЕЛЫХ, ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ БОЛЕЗНЕЙ, ОДНАКО ЗНАЧИТЕЛЬНО УХУДШАЮТ ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ РЕБЕНКА И ОПАСНЫ СВОИМИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ. ОЧЕНЬ ВАЖНО ВОВРЕМЯ НАЧАТЬ ЭТИОТРОПНУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ И, ПО ВОЗМОЖНОСТИ, БЫСТРО КУПИРОВАТЬ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ, НЕ НАВРЕДИВ ПРИ ЭТОМ ОРГАНИЗМУ. ОПТИМИЗАЦИИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПОСВЯЩЕНА ПРЕДЛАГАЕМАЯ СТАТЬЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, СИМПТОМЫ, ЛЕЧЕНИЕ, 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 04.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРИ) и грипп — наиболее частые заболевания детского возраста. Особенность большинства этих инфекций — короткий инкубационный период, бурная репликация вируса, заканчивающаяся в первые 1–3 дня болезни (см. рис). С небольшой задержкой нарастает выделение интерферонов с последующей выработкой антител. IgM при первичной инфекции выделяется на 1–2-й неделе болезни, IgG — со 2–3-й недели, а при повторной инфекции — значительно раньше, часто смягчая клиническую симптоматику.

Клинические проявления ОРИ несколько отстают от начала репликации вируса, обычно они достигают выраженности на 2–3-й дни (при гриппе — в 1-й день). В этом периоде репликация вируса идет наиболее активно, так что воздействовать на нее оказывается возможным только при начале лечения в 1–2-й дни клинических проявлений. Более того, набор этиотропных средств ограничен — в отношении большинства респираторных вирусов некоторую эффективность показали лишь интерфероны и интерферонотропы (в т.ч. ремантадин), причем авторы подчеркивают важность начала лечения в 1–2-й день клинических проявлений [1]. В последнее время аналогичные наблюдения сделаны в отношении ингибиторов нейраминидазы при гриппе — осельтамивира и занамивира — применение которых через 48 ч болезни и позже практически не дает эффекта [2].

Поэтому в практической жизни выжидательная тактика в начале клинических проявлений ОРИ (реже гриппа) со стороны родителей делает практически невозможной этиотропную терапию. В этих условиях облегчить состояние больного может лишь симптоматическая терапия — в первую очередь жаропонижающие и средства восстановления проходимости носовых ходов.

Мы не касаемся антибактериальной терапии ОРИ, которая эффективна и при более позднем начале терапии, однако при осложнении вирусной инфекции бактериальной (что наблюдается достаточно часто) симптоматические средства также необходимы как и при чисто вирусной.

Богатая симптоматика ОРИ издавна служит причиной высокой терапевтической активности как врачей, так и родителей, этому способствует доступность симптоматических средств, продаваемых без рецепта, и еще большего числа средств народной медицины, рекомендованных в разное время для лечения «простуды». Не будет преувеличением, однако, сказать, что осведомленность

V.K. Tatchenko

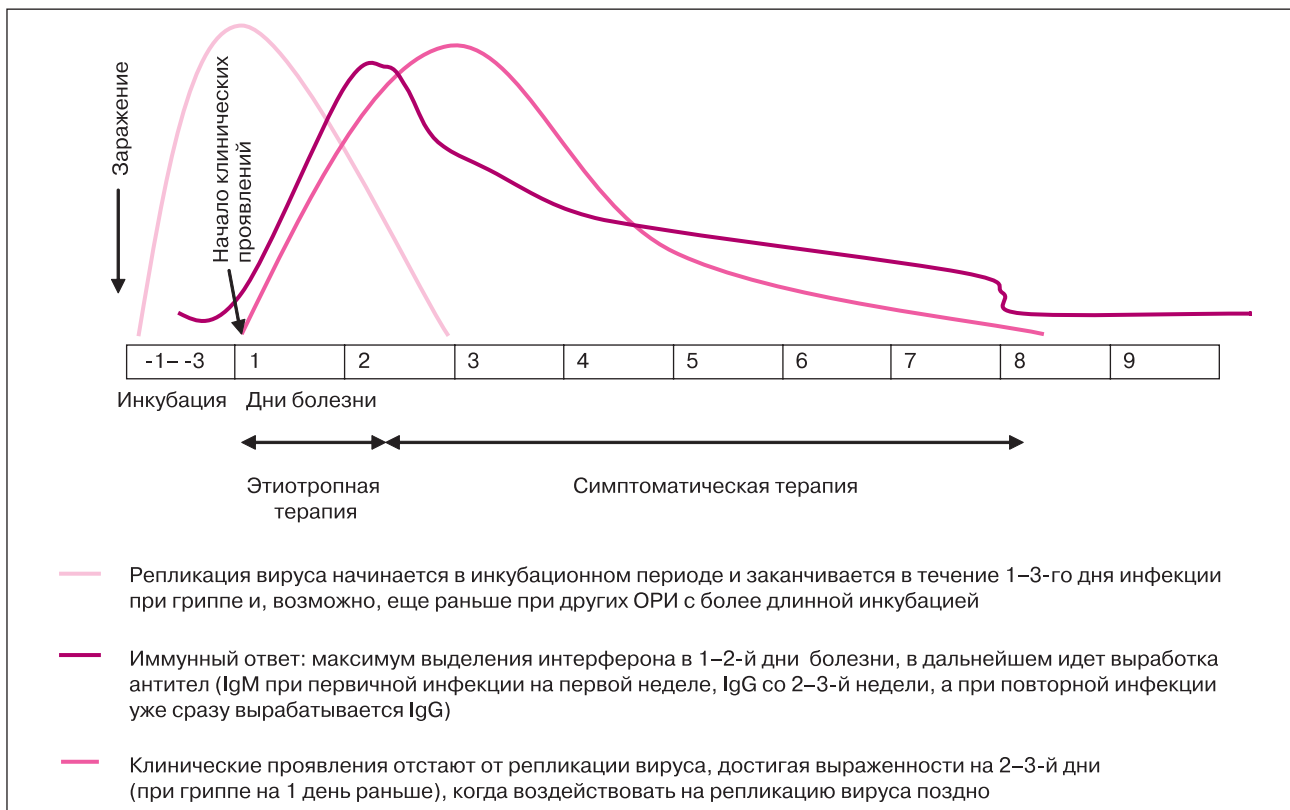
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Etiotropic and symptomatic therapy of acute respiratory infections

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS ARE THE MOST WIDELY SPREAD PATHOLOGY IN THE CHILDREN. THEY DO NOT BELONG TO THE CATEGORY OF SEVERE, INCAPACITATING DISEASES, BUT THEY CONSIDERABLY WORSEN THE GENERAL CONDITION OF THE CHILD AND ARE DANGEROUS THROUGH THEIR LIFE-THREATENING COMPLICATIONS. IT IS VERY IMPORTANT TO START THE ETIOTROPIC ANTIVIRAL THERAPY AND WHENEVER POSSIBLE, QUICKLY TO STOP DISEASE MANIFESTATIONS, WITHOUT ANY HARM FOR CHILD. THE PROPOSED ARTICLE IS DEVOTED TO THE OPTIMIZATION OF THE SYMPTOMATIC THERAPY IN THE EVENT OF THE GIVEN PATHOLOGY.

KEY WORDS: ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, SYMPTOMS, TREATMENT, CHILDREN.

Рис. Динамика репликации вируса, иммунного ответа и клинических проявлений при ОРВИ



Примечание:

Поэтому после начала клинических проявлений этиотропная терапия если и возможна, то только при начале — в 1–2-й день, а облегчить состояние больного может лишь симптоматическая терапия.

населения о значении отдельных симптомов ОРВИ оставляет желать лучшего — повсеместно распространена температурофобия, когда родители стремятся нормализовать температуру во что бы ни стало, ищут «самое мощное» жаропонижающее средство. В то же время большинство родителей не делают различий между разными симптоматическими средствами, покупая лекарства «от насморка», «от кашля», «от горла». Как правило, имеет место полипрагмазия, при этом в начале болезни дозировки лекарств и кратности введения часто не соблюдаются, а в дальнейшем лечение прекращается раньше времени. Именно ОРВИ являются поводом для необоснованного лечения и наиболее частой причиной побочного действия лекарств, поэтому важно всемерно ограждать заболевших детей от излишних терапевтических вмешательств [3]. Это диктует необходимость повышения знаний относительно данной группы лекарств всех, кто участвует в процессе лечения, их взвешенного отношения к оценке важности симптома и необходимости его устранения.

Лихорадка отмечается у большинства детей с ОРВИ, ее функция — защитная, связанная со стимуляцией иммунной системы. Лихорадка развивается вследствие действия на гипоталамус эндогенных пирогенов — цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО, интерферон альфа и др), которые стимулируют продукцию простагландина E_2 , переводящего установку «центрального термостата» на более высокий уровень. «Лихорадочные» цитокины повышают синтез белков острой фазы воспаления, стимулируют лейкоцитоз. Лихорадка снижает способность к размножению многих микроорганизмов. Отрицательные эффекты лихорадки (повышение метаболизма и потребления O_2 , усиление потерь жидкости, дополнительная нагрузка на сердце и легкие) возникают

при температуре ближе к 40°C и не вызывают больших угроз здоровому ребенку, но у детей с патологией лихорадка может значительно ухудшать состояние [4].

Снижение уровня температуры жаропонижающими средствами не должно иметь целью нормализацию температуры. На практике их получает большинство (92%, по данным одного из исследований) детей даже с субфебрильной температурой. Жаропонижающие не влияют на причину лихорадки и не сокращают ее длительности, они удлиняют период выделения вирусов при ОРВИ [5, 6]. Обычно бывает достаточно понизить температуру на $1-1,5^\circ$, что значительно улучшит самочувствие ребенка, и для этого не надо искать «мощные» средства, тем более что они обладают опасными побочными действиями. Конечно, снижения температуры требуют дети с фебрильными судорогами в анамнезе, с тяжелыми заболеваниями сердца и легких, а также больные, у которых она сопровождается выраженным нарушением общего состояния, головной и мышечными болями.

Наиболее безопасным жаропонижающим средством выбора для детей является парацетамол, его разовая доза 15 мг/кг , суточная — 60 мг/кг . Ибупрофен ($5-10\text{ мг/кг}$ на прием) чаще дает побочные эффекты, чем парацетамол (при сходном жаропонижающем эффекте), его рекомендуют использовать в случаях, требующих противовоспалительного эффекта (артралгии, мышечные, головные боли и т.д.) [7]. Использование этих 2 препаратов практически удовлетворяет потребность в жаропонижающих, так что прибегать к другим средствам при ОРВИ у детей не приходится. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) может вызывать синдром Рея, метамизол (анальгин) при приеме внутрь — агранулоцитоз и коллаптоидное состояние, нимесулид — поражение печени, в т.ч. с неблагоприятным исходом [8].

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



Отпускается без рецепта. Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата.
Рег.номер: ЛСР -000826/08 ОТ 18.02.2008.

К сожалению, его детские формы (Найз, Нимулид) в России все еще продаются в аптеках как жаропонижающее, хотя ранее внесенный в перечень показаний к его использованию пункт «лихорадка разного генеза (в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях)» исключен.

Не оправдано и чередование парацетамола и ибупрофена, поскольку это может вызвать острую почечную недостаточность (накопление в почечной ткани продуктов окисления парацетамола в условиях ее ишемии под влиянием ибупрофена), а также повысить риск длительной гипотермии и стрептококковой инфекции у больных ветряной оспой [9, 10].

Кашель при ОРВИ (без поражения гортани и бронхов) чаще всего вызывается стеканием отделяемого из носоглотки при остром назофарингите или с першением в горле и не требует применения противокашлевых средств центрального действия (так как сухой кашель быстро становится влажным при данной патологии) и так называемых отхаркивающих средств (у детей младшего возраста могут вызывать рвоту, аллергические реакции) [11–12].

В настоящее время, учитывая результаты ряда исследований, ВОЗ рекомендует для уменьшения кашля и боли в горле при ОРВИ ограничиваться домашними средствами: гречишный мед на ночь, чай с лимоном, вареньем или медом (если у ребенка нет аллергии), молоко со щелочью (сода, Боржоми), поскольку применение официальных средств зачастую лишь удорожает лечение [13].

Насморк может значительно ухудшать состояние ребенка при ОРВИ, так как развивающийся отек слизистой оболочки носа приводит к уменьшению просвета носовых ходов и затруднению дыхания, а также нарушению микроциркуляции в результате венозного застоя. Указанные локальные изменения сопровождаются системными проявлениями в виде нарушения самочувствия, сна, аппетита, а у грудных детей с ОРВИ дыхание через рот во время сосания может привести к аспирации пищи. Кроме того, могут развиваться синусит и острый средний отит (в результате нарушения дренирования околоносовых пазух и полости среднего уха).

Опрос родителей и педиатров показывает, что осведомленность о средствах лечения насморка оставляет желать лучшего. Традиционно оно проводится сосудосуживающими каплями, однако различия между отдельными препаратами этой группы, их дозировки и кратность введения известны далеко не всем. Исследование эффективности этих препаратов показало, что они улучшают носовое дыхание в основном в первые 1–3 дня, когда преобладает серозное отделяемое. В последующие дни секрет становится более густым, так что изменение кровенаполнения слизистой носа меньше влияет на проходимость носовых ходов. В этом периоде наиболее эффективен физиологический раствор (или его аналоги, в т.ч. приготовленный дома раствор поваренной соли — на 1/2 стакана воды соли на кончике ножа) — по 2–3 пипетки в каждую ноздрю 3–4 раза в день — в положении лежа на спине со свешивающейся вниз и назад головой. Такая терапия (элиминационная, поскольку она способствует удалению слизи и микробной флоры) вполне эффективна с первых часов ОРВИ [7].

Предшественником современных сосудосуживающих топических средств (деконгестантов) были адреналиновые капли, они способствуют расширению носовых ходов за счет анемизации слизистой и сокращению кавернозной ткани, расположенной в нижних носовых раковинах [14]. По своему действию деконгестанты являются симпатомиметиками — α_1 -агонистами (фенилэфрин), α_2 -агонистами (нафазолин, окси- и ксилометазолин) или способствуют выделению норадреналина (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин).

Средства для местного лечения ринита различаются как по силе действия, так и по его длительности, что определяет методику их применения. С особой осторожностью

необходимо применять сосудосуживающие средства у детей до 1 года. Относительная площадь слизистой оболочки полости носа у грудных детей значительно больше, чем у взрослых, поэтому при попадании на нее «стандартного» количества сосудосуживающего средства, грудной ребенок получает **дозу в 30 раз выше** в пересчете на 1 кг массы тела, чем взрослый [15].

Детям безопаснее назначать препараты с короткой продолжительностью действия (4–6 ч). Более длительное действие ряда препаратов объясняется их замедленным выведением из полости носа вследствие более выраженного уменьшения кровотока в слизистой оболочке. Однако такие сосудосуживающие средства оказывают наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия слизистой носа, их не рекомендовано применять у новорожденных и детей первых 2 лет жизни из-за угрозы передозировки. Концентрации сосудосуживающих капель, их дозы и интервалы между введениями, согласно рекомендациям производителей, представлены в таблице. Важно помнить, что курс лечения ими ограничен тремя, максимум пятью днями, поскольку при длительном применении спазм сосудов нарушает трофику слизистой оболочки, мукоцилиарный клиренс, а также механизмы местного иммунитета [16]. При длительном (свыше 7–10 дней) использовании деконгестантов может развиваться синдром тахифилаксии («отдачи»), поскольку спазмируются не пре-, а посткапиллярные сосуды, приводя к полнокровию слизистой, ее гиперреактивности и изменениям морфологии (медикаментозный ринит). В меньшей степени эти побочные эффекты свойственны фенилэфрину, который, обладая менее продолжительным вазоконстрикторным действием, не вызывает этих нарушений кровотока в слизистой оболочке носа. Необходимо помнить и о возможности развития системных побочных эффектов в связи с высокой резорбтивной способностью слизистой оболочки носа, таких как угнетение ЦНС, гипотермия и даже кома. Вероятность побочных явлений повышают одновременный прием противоастматических симпатомиметиков, трициклических антидепрессантов (амитриптилин и др.), ингибиторов МАО [15].

Пути совершенствования терапии ринита. Создание пероральных форм деконгестантов позволило добиться их более точного дозирования. Средства «от простуды» для приема внутрь весьма популярны на Западе, где капли в нос используются в несколько раз реже, чем в России. В состав большинства из них включается в качестве деконгестанта фенилпропаноламин или псевдоэфедрин, обычно в комбинации с жаропонижающими и иногда с антигистаминным препаратом. В России зарегистрировано несколько таких комбинированных препаратов, они дозированы для детей старше 12 лет и взрослых, так что их применение у детей младшего возраста не разрешено. К тому же из-за возможности тяжелых осложнений при использовании у детей фенилпропаноламина и псевдоэфедрина (три летальных исхода у грудных детей, получавших микстуры с псевдоэфедрином, в США) их применение небезопасно [17].

Поэтому лицензирование эффективного и безопасного комбинированного препарата, облегчающего и упрощающего лечение ОРВИ у детей, можно только приветствовать. В России лицензировано 2 подобных безрецептурных средства для детей 6–12 лет.

Фервекс содержит парацетамол, фенирамина малеат и аскорбиновую кислоту. Фенирамин — противогистаминное средство с тропизмом к слизистой носа; благодаря этому во время ОРВИ, особенно у детей с аллергией, уменьшаются насморк, слезотечение, заложенность носа и чихание. Однако для антигистаминных препаратов, в т.ч. второго поколения, эффективных при аллергическом рините, эффект при ОРВИ оспаривается [13].

Таблица. Топические носовые деконгестанты в педиатрической практике

Препарат	Возраст			
	0–1 год	2 года – 6 лет	7–12 лет	старше 12 лет
Фенилэфрин — Назол Бэби — капли	0,125% — 2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	0,125% — 2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	0,25% — 2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	0,5% — 2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч
Нафазолин — Нафтизин, Санорин, Нафазол-Хемофарм — капли		0,25% — 1–2 капли не чаще, чем через каждые 4–6 ч	0,25–0,05% — 1–2 капли не чаще, чем через каждые 4–6 ч	0,5% — 1–2 капли не чаще, чем через каждые 4–6 ч
Тетризолин — Тизин — капли		0,05% — 2–3 капли не чаще, чем через каждые 3 ч	0,1% — 2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч	0,1% — 2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч
Ксилометазолин — Галазолин, Ксимелин, ДляНос, Отривин, Ксилен, Назолин, Риностоп и др. — капли, гель, спрей	0,05% — 1–2 капли каждые 12 ч	0,05% — 1–2 капли каждые 8–10 ч	0,05% — 1–3 капли или 1 впрыск каждые 8–10 ч	0,1% — 2–3 капли или 1 впрыск каждые 8–10 ч
Оксиметазолин — Називин, Назол, Саноринчик	0,01% — 1–3 капли не чаще, чем каждые 12 ч	0,25% — 1–2 капли или 1 впрыск не чаще, чем каждые 12 ч	0,05% — 2–3 капли или 1 впрыск не чаще, чем каждые 12 ч	0,05% — 2–3 капли или 1 впрыск каждые 12 ч

Эффективность фенилэфрина при приеме внутрь была подтверждена в США результатами 12 исследований, он был разрешен к безрецептурному использованию еще в 1976 г. В одном из двойных слепых исследований у взрослых с ОРВИ фенилэфрин (10 мг) через 15, 60 и 120 мин после приема внутрь статистически значимо снижал сопротивление носовых ходов на 11, 28 и 26% по сравнению с плацебо и вызывал субъективное облегчение носового дыхания, эффект дозозависимо длился 2–4 ч. Рекомендация по пероральному применению фенилэфрина при ОРВИ была включена и в соответствующую монографию 2004 г. [18]. Постмаркетинговое наблюдение за этим препаратом показало высокую степень его безопасности. Колдрекс Юниор Хот Дринк — комбинированный мультисимптомный препарат для облегчения основных проявлений простуды и гриппа у детей от 6 до 12 лет. Он выпускается в виде растворимого порошка для приготовления горячего питья. Препарат содержит в качестве деконгестанта фенилэфрина гидрохлорид в дозе 5 мг, в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства — парацетамол в дозе 300 мг, а также аскорбиновую кислоту (20 мг), добав-

ление которой имеет целью обеспечение больного этим витамином в случае снижения аппетита. В виде горячего питья Колдрекс Юниор Хот Дринк смягчает сухой кашель и снимает першение в горле, облегчает головные и мышечные боли, снижает температуру и уменьшает озноб, вызывает сужение сосудов слизистой оболочки носа, уменьшая насморк и восстанавливая носовое дыхание.

Колдрекс Юниор Хот Дринк дети пьют охотно благодаря приятному лимонному вкусу. Препарат хорошо переносится и редко вызывает побочные действия (аллергические сыпи и отек, редко — цитопению). При его назначении важно предупредить о недопустимости одновременного приема других парацетамолсодержащих препаратов.

Хорошим правилом врачевания является получение желаемого эффекта при минимальном количестве назначаемых лекарств, особенно в случаях нетяжелых заболеваний, таких как ОРВИ. Это уменьшает риск развития побочных явлений и способствует повышению комплаентности. В этой связи актуальными становятся комбинированные препараты для детей, позволяющие купировать основные проявления болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Нащина В.К. и др. Химиопрепараты в терапии гриппа и других ОРВИ у детей // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 9. — С. 29–34.
2. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. — ИПК Континент-пресс, М. 2008. — С. 253.
3. Таточенко В.К. Побочное действие лекарств в педиатрической практике // Детский доктор. — 2000. — № 4. — С. 37–40.
4. Педиатрия. Клинические рекомендации. 2005/2006. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 96–101.
5. Шохтобов Х. Оптимизация ведения больных с острыми респираторными инфекциями на педиатрическом участке: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — С. 130.
6. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. 1988.
7. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». М., 2002.
8. Kumar S. Drug linked to child death is still available in India. — BMJ. — 2003. — № 326. — P. 70.
9. Del Vecchio M.T., Sundel E.R. Alternating Antipyretics: Is This an Alternative? // Pediatrics. — 2001. — V. 108, № 5. — P. 1236–1237.
10. Leso S.M. The safety of ibuprofen suspension in children // Int. J. Clin. Pract. Suppl. — 2003. — № 135. — P. 50–53.

11. Study Finds Cough Drugs No Better Than Sugar Syrup — Reuters, 06.07.2004.
12. Paul I.M., Beiler J., McMonagle A., Shaffer M.L. 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.
13. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/CAH/01.02. WHO.2001.
14. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свиштушкин В.М. и др. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 219–222.
15. Фадеев А.А., Демченко В.И. Острые отравления назальными сосудосуживающими препаратами у детей. Детская больница. — 2007. — № 1. — С. 41–44.
16. Нурмухаметов Р.А. Сосудосуживающие средства (деконгестанты) // Consilium Medicum. — 2001. — № 1 (1). — С. 2123.
17. Infant Deaths Associated with Cough and Cold Medications — Morbidity and Mortality Weekly Report, 12.01.2007.
18. Federal Register. Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and anti-asthmatic drug products for over-the-counter human use; Final Monograph for Combination Drug Products 23rd December 2002. — V. 67 (246). — P. 78158–78172.

В практику педиатра

Н.И. Тайбулатов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Дефицит кальция у детей: пути преодоления проблемы

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ДЕФИЦИТА Кальция ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ КАК ЕЕ РОСТОМ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ВСЕХ СТРАН МИРА, ТАК И ТЕМ, ЧТО ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА Кальция НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ. АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ДАННОГО МАКРОМИНЕРАЛА В ОРГАНИЗМЕ ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВИТЬ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕХВАТКИ Кальция В ПЕРИОД БУРНОГО РОСТА ЧЕЛОВЕКА, ОПРЕДЕЛИТЬ ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ, ИСПОЛЬЗУЯ КОРРЕКЦИЮ АЛИМЕНТАРНОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ Кальция.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Кальций, дети, подростки, метаболизм костной ткани.

106

Контактная информация:

Тайбулатов Николай Иванович,
заведующий отделением
восстановительного лечения детей
с патологией опорно-двигательного
аппарата Научного центра здоровья
детей РАМН

Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-03-92

Статья поступила 12.05.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Рост является одним из основных показателей здоровья ребенка. Адекватность процессов линейного роста, темпы увеличения размеров тела в значительной мере определяются характером питания [1, 2].

Кальций относится к числу так называемых незаменимых (или эссенциальных) пищевых веществ, то есть абсолютно необходимых для нормальной жизнедеятельности человека. Они не образуются в организме из других веществ и поэтому в обязательном порядке должны поступать с пищей. Недостаточное употребление любого незаменимого пищевого вещества, или «нутриента» — по терминологии зарубежных авторов, и, в частности, кальция приводит вначале к развитию различных нарушений жизнедеятельности, а затем и болезни [1–3].

Кальций необходим для процессов роста, нормальной работы сердца, нервной и мышечной систем, системы гемостаза [1–3].

У детей раннего возраста дефицит кальция является одной из причин развития рахита. А в последующие периоды жизни недостаточное поступление кальция с пищей в детском возрасте, сопряженное со снижением его отложения в костной ткани, служит одним из факторов риска остеопороза, то есть снижения плотности костей и обусловленных им переломов. Подобная ситуация может возникнуть, в частности, во время беременности, когда идет активное отложение кальция в формирующуюся костную ткань плода, требующее мобилизации кальция из организма матери [1–3].

В плазме крови содержатся фракции связанного с белком (недиффундирующего) кальция (0,9 ммоль/л) и диффундирующего: ионизированного (1,1–1,4 ммоль/л) и неионизированного (0,35 ммоль/л). Биологически активным является ионизированный кальций, он проникает в клетки через мембраны. Неионизированная форма связана с белками (альбумином), углеводами и другими соединениями [3, 4].

Внутри клеток концентрация свободного кальция низкая. Так, общая концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме эритроцитов составляет около 3 мкМ,

N.I. Taybulatov

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

Calcium deficiency of children: ways to solve the problem

THE CALCIUM DEFICIENCY PROBLEM BECOMES ESPECIALLY TOPICAL CONSIDERING ITS WORLD-WIDE PROLIFERATION IN THE OVERALL POPULATION AND THE ESPECIAL SIGNIFICANCE OF THE CALCIUM METABOLISM DISTURBANCE AMONG KIDS AND TEENAGERS. ANALYSIS OF METABOLISM OF THAT MACROMINERAL REVEALS THE REASONS WHY A BODY LACKS CALCIUM DURING THE PERIOD OF INTENSIVE GROWTH, IDENTIFIES WAYS TO FIX THIS PROBLEM WITH THE HELP OF ADJUSTED ALIMENTARY AND MEDICATED INPUT OF CALCIUM.

KEY WORDS: CALCIUM, CHILDREN, TEENAGERS, BONE TISSUE METABOLISM.

из них на свободные ионы приходится менее 1 мкМ. Градиент концентрации ионов кальция по разные стороны от мембраны (от 102 до 105) поддерживается при помощи кальциевого насоса. Очень медленная обратная диффузия ионов внутрь клетки противостоит работе насоса. Ca^{2+} относится к вторичным мессенджерам — внутриклеточным веществам, концентрация которых контролируется гормонами, нейромедиаторами, внеклеточными сигналами [3–5].

Низкий уровень кальция в клетках поддерживается кальциевыми насосами (кальциевыми АТФ-азами) и натрий-кальциевыми обменниками. Высокая активация Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФ-азы связана с конформационными изменениями кальциевого насоса, приводящими к переносу Ca^{2+} . Резкое увеличение содержания кальция в клетке происходит при открытии кальциевых каналов или внутриклеточных кальциевых депо (концентрация повышается до 500–1000 нМ при 10–100 нМ в нестимулированной клетке). Открытие каналов может быть вызвано деполяризацией мембран, действием сигнальных веществ, нейромедиаторов (глутамат, АТФ), вторичных мессенджеров (инозит-1,4,5-трифосфат, цАМФ) [3–6].

В клеточных органеллах и цитоплазме клеток имеется большое количество белков, способных связывать кальций и выполнять роль буфера. Действие кальция опосредовано «кальциевыми сенсорами» — специальными кальцийсвязывающими белками — аннексином, кальмодулином, тропонином. Кальмодулин имеется во всех клетках и при связывании четырех ионов кальция переходит в активную форму, которая может взаимодействовать с белками. Ca^{2+} оказывает влияние на активность ферментов, ионных насосов, компонентов цитоскелета за счет активации кальмодулина [5, 6].

Гипоальбуминемия не влияет на уровень ионизированного кальция, который варьирует в узком диапазоне и тем самым обеспечивает нормальное функционирование нервно-мышечного аппарата. С увеличением рН доля связанного кальция возрастает. При алкалозе ионы водорода диссоциируют из молекулы альбумина, что приводит к снижению концентрации ионов кальция. Это может вызвать клинические симптомы гипокальциемии, несмотря на то, что концентрация общего кальция в плазме не изменена. Обратная картина (увеличение концентрации ионов кальция в плазме) отмечается при остром ацидозе. Глобулины также связывают кальций, хотя и в меньшей степени, чем альбумин [3–6].

Компоненты регуляции содержания кальция в плазме крови включают: скелет (резервуар кальция); почки; экскрецию кальция через кишечник с желчью; паратгормон, кальцитонин (их секреция определяется уровнем кальция в плазме); 1,25-диоксихолекальциферол.

Внеклеточный пул кальция в течение суток обновляется приблизительно 33 раза, проходя через почки, кишечник и кости. И даже небольшое изменение любого из этих потоков оказывает существенное влияние на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости, включая плазму крови. Кальций, входящий в состав секретов пищеварительного тракта, частично реабсорбируется вместе с пищевым кальцием [6, 7].

Нарушения обмена кальция сопровождаются нарушениями обмена фосфатов и клинически проявляются в изменениях костного скелета и нервно-мышечной возбудимости [6–8].

Лучше всего всасывается глюконат и лактат кальция. Оптимум всасывания наблюдается при рН = 3,0. Кальций

Кальцино́ва

для крепких костей и здоровых зубов



Препарат кальция с фруктовыми вкусами, разработанный специально для детей



Когда рекомендуется принимать таблетки Кальцино́ва?

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



Какая рекомендуемая доза таблеток Кальцино́ва?

- дети от 2 до 4 лет:
1 таблетка в сутки — профилактическая,
2-3 таблетки в сутки — терапевтическая
- дети от 4 лет:
2 таблетки в сутки — профилактическая,
4-5 таблеток в сутки — терапевтическая

Таблетки Кальцино́ва имеют четыре фруктовых вкуса: малины, ананаса, клубники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток. Регистр. свид. МЗ РФ ПН°015024/01-2003 от 19.06.2003

Представительство в РФ

123022, г. Москва
ул. 2-я Звенигородская,
д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600
Факс: (495) 739 6601
E-mail: info@krka.ru
www.krka.ru

KRKA

соединяется с жирными и желчными кислотами и через воротную вену поступает в печень. Транспорту через мембрану энтероцита в кровь способствует витамин D. Всасывание снижается при недостатке фосфатов (важное значение имеет соотношение кальций/фосфор). На всасывание влияет концентрация Na^+ , активность щелочной фосфатазы, Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФ-азы, содержание кальций-связывающего белка. При рассасывании минерального остова костей, реабсорбция кальция снижается. Кости являются резервуаром кальция: при гипокальциемии кальций поступает из костей и, наоборот, при гиперкальциемии он откладывается в скелете [5–9].

Ионы кальция важны для течения многих процессов: **нервно-мышечного возбуждения; мышечного сокращения; свертывания крови; проницаемости клеточных мембран; активности многих ферментов и перекисного окисления липидов.**

В настоящее время доказано, что кальций оказывает многостороннее положительное влияние на кость. Он снижает скорость ремоделирования кости при патологическом повышении ее темпов, способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, участвует в образовании и секреции инсулиноподобного фактора роста 1, запускает каскад процессов костного ремоделирования, вовлекая в него кальцитриол и ростовые факторы, оптимизирует костный метаболизм. Главная роль в метаболизме кальция в организме человека принадлежит костной ткани. В костях кальций представлен фосфатами — $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (85%), карбонатами — CaCO_3 (10%), солями органических кислот — лимонной и молочной (около 5%) [7–10].

Вне скелета кальций содержится во внеклеточной жидкости и практически отсутствует в клетках. В состав плотного матрикса кости, наряду с коллагеном, входит фосфат кальция — кристаллическое минеральное соединение, близкое к гидроксилapatиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Часть ионов Ca^{2+} замещена ионами Mg^{2+} , незначительная часть ионов OH^- — ионами фтора, которые повышают прочность кости. Минеральные компоненты костной ткани находятся в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата сыворотки крови. Клетки костной ткани могут ускорять отложение или, наоборот, растворение минеральных компонентов при локальных изменениях pH, концентрации ионов Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , хелатообразующих соединений [10].

В организме взрослого человека содержится 1–2 кг кальция, 98% которого находится в составе скелета (А. Уайт и соавт., 1981). Он составляет около 2% массы тела (примерно 30 моль). В крови уровень кальция — 9–11 мг/100 мл (2,2–2,8 ммоль/л), во внеклеточной жидкости — около 20 мг/100 мл. Регуляция обмена кальция между вне- и внутриклеточной жидкостью осуществляется паратгормоном, кальцитонином, 1,25-дихолекальциферолом. При уменьшении концентрации ионов кальция возрастает секреция паратиреотропного гормона (ПТГ), и остеокласты увеличивают растворение содержащихся в костях минеральных соединений. ПТГ увеличивает одновременно реабсорбцию ионов Ca^{2+} в почечных канальцах. В итоге повышается уровень кальция в сыворотке крови. При увеличении содержания ионов кальция секретируется кальцитонин, который снижает концентрацию ионов Ca^{2+} за счет отложения кальция в результате деятельности остеобластов. В процессе регуляции участвует витамин D, он требуется для синтеза кальцийсвязывающих белков, необходимых для

всасывания ионов Ca^{2+} в кишечнике, реабсорбции его в почках [9–11].

Постоянное поступление витамина D необходимо для нормального течения процессов кальцификации. Изменение уровня кальция в крови могут вызывать тироксин, андрогены, которые повышают содержание ионов Ca^{2+} , и глюкокортикоиды, снижающие его. Ионы Ca^{2+} связывают многие белки, в том числе некоторые белки системы свертывания крови. В белках системы свертывания содержатся кальций-связывающие участки, образование которых зависит от витамина K [10–11].

В пищевых продуктах кальций содержится, в основном, в виде фосфата кальция, который и поступает в организм. В природе кальций встречается в виде карбоната, оксалата, тартрата, фитиновой кислоты (в составе злаков). Дефицит кальция в организме часто связан с малой растворимостью большинства его солей. С плохой растворимостью солей кальция связывают кальцификацию стенок артерий, образование камней в желчном пузыре, почечных лоханках и канальцах [12].

Фосфаты кальция легко растворяются в желудочном содержимом. Максимальное всасывание кальция происходит в проксимальных отделах тонкого кишечника и уменьшается в дистальных отделах.

Доля усвоения кальция более значительна у детей (по сравнению со взрослыми), у беременных и кормящих. Усвоение кальция снижается с возрастом человека, при дефиците витамина D [12–13].

Основные источники кальция — молоко, молочные продукты (творог, твердые сыры), рыба, яйца. Он содержится также в зеленых овощах, орехах. Одним из источников кальция является питьевая вода (в 1 литре до 350–500 мг). С питьевой водой в организм человека поступает 10–30% кальция. Биодоступность кальция улучшают кисломолочные продукты, животные белки, снижают ее — пищевые волокна, алкоголь, кофеин, избыток жиров (образуются нерастворимые соединения), фосфаты, оксалаты. Повышенное содержание в пище магния и калия тормозит всасывание кальция: они конкурируют с кальцием за желчные кислоты. Препараты витамина D способствуют всасыванию кальция. При лечении остеопороза одновременно с назначением препаратов кальция необходимо восполнение дефицита белков, кальциферола, витаминов [13–15].

Главным фактором, способствующим повышению всасыванию кальция в тонкой и толстой кишке, является активный метаболит витамина D — кальцитриол. В его отсутствие может быть абсорбировано только 10 процентов поступающего в организм кальция [13–17].

Известно, что различные неблагоприятные воздействия в «критические» периоды внутриутробного развития, в частности, недостаточное поступление макроэлементов с пищей, оказывает отрицательное влияние на рост и развитие ребенка, что приводит к различным отдаленным неблагоприятным последствиям — раннему развитию кариеса, низкорослости и т.д. [14–18].

Помимо неблагоприятных воздействий в различные периоды внутриутробного развития, большое значение имеют также алиментарные нарушения в различные периоды детского возраста. Данные последних лет свидетельствуют о неадекватности и несбалансированности питания детей в условиях дошкольных образовательных учреждений и школах. В рационах питания содержится недостаточное количество основных пищевых веществ, витаминов, микроэлементов. Исследова-

ния выявили наличие резкого дефицита кальция. В разных регионах Российской Федерации количество детей, испытывающих дефицит кальция, колеблется от 30 до 76% [19].

Особое значение придается низкому содержанию в рационе белка, что влияет на всасывание кальция в кишечнике. При анализе питания детей дошкольного и школьного возраста было выявлено снижение потребления продуктов животного происхождения (мяса, рыбы, молочных продуктов), в то же время отмечено преобладание в рационе хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий [20–22].

Таким образом, в современных условиях, в различные периоды детского возраста необходимо проведение профилактики и восполнения дефицита кальция.

Помимо коррекции рациона питания, большое значение имеет прием различных витаминно-минеральных комплексов. Одним из хорошо сбалансированных, содержащих кальций, фосфор и витамин D, комплексов является «Кальцинова» (КРКА, Словения). В состав витаминно-минерального комплекса входят важные для процесса формирования костей физиологические дозы кальция, фосфора, витаминов D, A, B₆ и C. Препарат разработан специально для детей и представляет собой жевательные таблетки с различными фруктовыми вкусами, что делает его прием для детей приятным. Исследования, проведенные специалистами Научного центра здоровья детей РАМН показали, что регулярный прием «Кальцинов» положительно влияет на процессы костного метаболизма [23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стенникова О.В., Санникова Н.Е. Патфизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 59–66.
2. Тайбулатов Н.И., Намазова Л.С. Способы коррекции дефицита кальция у детей // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 4. — С. 54.
3. Bronner F. Calcium and Osteoporosis // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — V. 60, № 6. — P. 831–836.
4. Gunning R.G., Cummings S.R. et al. Calcium Intake and Fracture Risk: Results from the Study of Osteoporotic Fractures // Am. J. Epidemiol. — 1997. — V. 145. — P. 929–934.
5. Dowson-Hughes B. et al. A Controlled Trial of the Effect of Calcium Supplementation on Bone Density in Postmenopausal Women // New Engl. J. Med. — 1990. — V. 323, № 13. — P. 878–883.
6. Feskanich D., Willet W.C. et al. Milk, dietary calcium and bone fractures in women: a 12-year prospective study // Am. J. Public Health. — 1997. — V. 87. — P. 992–997.
7. Heaney R.P. Age consideration in nutrient needs for bone health: older adults // J. Am. Coll. Nutr. — 1996. — V. 15. — P. 570–574.
8. Johnston C.C. et al. Calcium Supplementation and Increases in Bone Mineral Density in Children // New Engl. J. Med. — 1992. — V. 327, № 2. — P. 82–87.
9. Kinyami H.K., Gallagher J.C. et al. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly, free living women and women living in nursing homes // Am. J. Clin. Nutr. — 1997. — V. 65. — P. 790–797.
10. Matkovic V. and R.P. Heaney. Calcium Balance During Human Growth: Evidence for Threshold Behavior // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — V. 55. — P. 992–996.
11. Pecker R.R. et al. Bone Gain in Young Adult Women // JAMA. — 1992. — V. 268, 17. — P. 2403–2408.
12. Руководство по остеопорозу / Под ред Л.И. Беневоленской. — М., 2003. — С. 523.
13. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) — издание переработанное и дополненное / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2006. — С. 414.
14. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика и профилактика: В кн.. Проблемы подросткового возраста (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2003. — С. 290–324.
15. Langdahl B.L., Gravholt C.H. et al. Polymorphism in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporosis fracture // Eur. J. Clin. Invest. — 2000. — V. 30. — P. 608–617.
16. Garner S.C., Anderson J.J.B., Ambrose W.W. Skeletal tissues and mineralisation. Anderson J.J.B., Garner S.C. eds. Calcium and phosphorus in health and disease // CRC Press: Boca Raton, 1995. — P. 97–117.
17. Rigo J., De Curtis M., Nyamugabo K. et al. Contribution of diet; human milk fortifier of preterm formula in the occurrence of osteopenia in VLBW infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — № 24. — P. 456.
18. Chan G.M. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents // Am. J. Dis. Child. — 1991. — № 145. — P. 631–634.
19. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. и др. Критерии безопасности применения препаратов кальция для профилактики остеопении у детей // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 81–86.
20. Кудря Л.И. Протективная роль питания детей дошкольного возраста в условиях Европейского Севера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск., 1996. — С. 30.
21. Колпакова Н.И., Шигапов Р.М. Организация питания детей в дошкольных образовательных учреждениях г. Зеленодольска. Материалы Поволжско-Уральской научно-практической конференции. Казань, 11 июня 1999 г. — Казань, 1999. — Т. 2. — С. 68–70.
22. Истомин А.В., Михайлов И.Г. Гигиеническая характеристика питания детей в детском дошкольном учреждении северного региона // Педиатрия. — 1996. — № 4. — С. 19–22.
23. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // Рус. мед. журн. — 2003. — V. 11, № 27. — С. 1554–1556.

В практику педиатра

О.А. Тутина, Э.Н. Федулова, В.Н. Копейкин, О.В. Фёдорова, А.Р. Богомолов

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

Лечебное питание при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона у детей

Для пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона характерны нарушения нутритивного статуса, проявляющиеся дефицитом массы тела, обменными нарушениями, связанными с дефицитом белка, макро- и микроэлементов, энергетических субстратов. Питание играет ключевую роль не только в процессах роста и развития ребенка, но и является одним из важных факторов, определяющим адекватность течения воспалительного ответа, адаптационно-компенсаторных процессов. В статье рассматриваются вопросы лечебного питания при этой патологии, включая базисную диету, использование специализированных смесей и энтерального питания для коррекции белково-энергетических нарушений, а также в качестве самостоятельного метода лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БОЛЕЗНЬ КРОНА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, ДЕТИ, ДИЕТА, ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ, ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА.

110

Контактная информация:

Тутина Ольга Анатольевна,
младший научный сотрудник отдела
патологии толстой кишки Нижегородского
НИИ детской гастроэнтерологии
Росмедтехнологий
Адрес: 603950, Нижний Новгород,
ул. Семашко, д. 22,
тел. (831) 436-67-06
Статья поступила 21.03.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии, так как характеризуются тяжелым течением, частыми рецидивами, развитием местных и системных осложнений, неблагоприятным прогнозом и инвалидизацией. В отличие от язвенного колита, распространенность которого у детей на протяжении последнего десятилетия остается стабильной, отмечен неуклонный рост частоты выявления болезни Крона в детском возрасте в ряде европейских стран [1, 2]. По данным нашего института за период с 1995 по 2001 г. также отмечается четырехкратный рост числа пациентов с болезнью Крона по сравнению с периодом с 1988 по 1994 г. [3]. Примерно у 1/3 пациентов первая манифестация ВЗК происходит до достижения ими 18-летнего возраста, то есть в период активного роста и развития, что указывает на возрастающую актуальность данной проблемы в педиатрии [4]. Дети, страдающие этой тяжелой хронической патологией, как правило, имеют дефицит массы тела с уменьшением подкожно-жировой клетчатки и снижением тургора тканей (по нашим данным, отмечается у 40,3% детей с неспецифическим язвенным колитом и 54,2% детей с болезнью Крона), часто наблюдаются отставание в росте, задержка полового созревания, снижение минерализации костной ткани [3].

Нарушения нутритивного статуса при ВЗК обусловлены рядом причин.

◆ Недостаточное поступление питательных веществ в организм ребенка в результате:

O.A. Tutina, E.N. Fedulova, V.N. Kopeykin,
O.V. Fedorova, A.R. Bogomolov

Nizhny Novgorod Research Institute of Gastroenterology,
Rosmedtechnology

Medical nutrition for non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease in children

DISTURBANCES OF NUTRITIVE STATUS ARE TYPICAL OF PATIENTS WITH NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE WITH SUCH SYMPTOMS AS BODY WEIGHT DEFICIENCY, DISTURBANCE OF METABOLISM ASSOCIATED WITH THE LACK OF PROTEINS, MACRO- AND MICROELEMENTS, ENERGY SUBSTRATA. NUTRITION PLAYS A KEY ROLE NOT ONLY IN THE GROWTH AND DEVELOPMENT PROCESSES BUT ALSO IS ONE OF THE CRUCIAL FACTORS DETERMINING THE ADEQUACY OF THE INFLAMMATORY RESPONSE, ADAPTATION-COMPENSATORY PROCESSES. THE ARTICLE CONSIDERS ISSUES OF MEDICATED NUTRITION UNDER THIS PATHOLOGY, INCLUDING THE BASIC DIET, USAGE OF SPECIALIZED MIXES AND ENTERAL FEEDING TO CORRECT THE PROTEIN-ENERGY DISTURBANCES, AND AS AN INDEPENDENT TREATMENT METHOD.

KEY WORDS: CROHN'S DISEASE, NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS, CHILDREN, DIET, ENTERAL FEEDING, BOWEL DISEASE.

- уменьшения всасывательной поверхности слизистой оболочки из-за воспалительного процесса, или резекции части кишечника; ферментативной недостаточности (синдром мальабсорбции, синдром «короткой кишки»);
- отсутствие аппетита или отказ от приема пищи ввиду возникающих после еды болей в животе, метеоризма, тошноты.
- ♦ Повышенные потери питательных веществ (хроническая кровопотеря, обусловленная выделением крови с калом, экссудация кишечником белков плазмы крови).
- ♦ Увеличение энергозатрат в связи с развитием системного воспалительного процесса (повышение температуры тела, увеличение частоты пульса и дыхания, синтез белков «острой фазы»).

Кроме того, при системном воспалительном ответе наблюдается гиперпродукция мононуклеарами крови провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа, которые подавляют синтез факторов роста и стимулируют катаболизм мышечного белка [5]. Задержку роста в связи с усилением катаболических процессов может усугублять длительная терапия кортикостероидами.

Питание играет ключевую роль в процессах роста и развития ребенка. Организм нуждается в достаточном количестве белка, жиров и углеводов, как источника энергии; микроэлементов и витаминов, определяющих эффективность антиоксидантной защиты организма. Белково-энергетический гомеостаз в условиях адекватного кислородного режима составляет основу жизнедеятельности организма и является фактором преодоления многих патологических состояний [6].

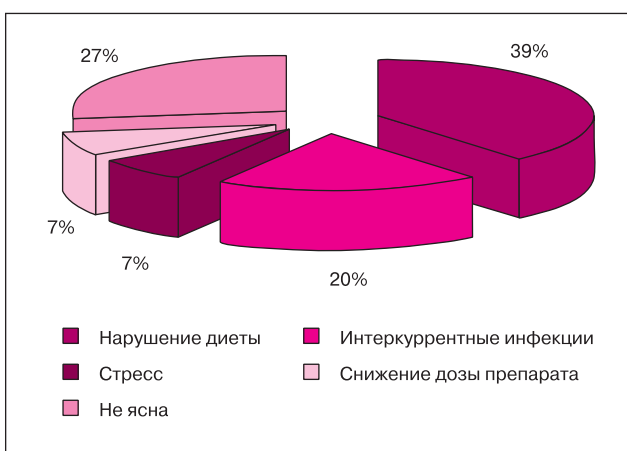
Неправильно подобранное питание приводит не только к дефициту многих макро- и микронутриентов. Кроме того, употребление продуктов, раздражающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта или вызывающих сенсibilизацию, может провоцировать обострение болезни, что влечет за собой необходимость госпитализации, увеличения дозы препаратов базисной терапии. По нашим данным, **более чем у трети пациентов с НЯК обострению заболевания предшествовало нарушение базисной диеты** (анализ факторов, предшествовавших обострению болезни у 71 пациента с установленным диагнозом неспецифического язвенного колита; рис. 1).

Учитывая вышеизложенное, диетотерапию следует рассматривать как одно из основных направлений в составе комплексного лечения хронических воспалительных болезней кишечника у детей.

Диета и заместительная коррекция дефицитных состояний. Лечебное питание должно строиться с учетом возраста ребенка, нозологии, фазы патологического процесса, характера функциональных и морфологических изменений кишечника, сочетанной патологии органов пищеварения.

Общепризнанной формулы диетического питания при ВЗК у взрослых пациентов и у детей не существует [7, 8]. Задача врача состоит в том, чтобы подобрать больному индивидуальную диету, которая не вызывала бы у него неприятных субъективных ощущений и способствовала бы сохранению длительной ремиссии. Рекомендуется ведение пищевого дневника родителям больного ребенка с учетом рациона и характера стула для своевременной диагностики непереносимости отдельных продуктов и диетической коррекции.

Рис. 1. Частота причин обострения неспецифического язвенного колита у детей



В условиях стационара при обострении неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей рекомендуется лечебный рацион на основе диеты № 46. При правильной кулинарной обработке пища оказывает щадящее воздействие на слизистую оболочку желудка. Пища отваривается, или готовится на пару, или в духовке. Жареное, маринады, соленья, копчености, консервы запрещаются. Исключаются также продукты, раздражающие слизистую оболочку: лук, чеснок, перец, острые пряности. Прием пищи рекомендован 5–6 раз в день. Диета предусматривает увеличение квоты белка на 15–20% по отношению к возрастной норме (за счет продуктов животного происхождения: мяса, рыбы, яиц), при нормальном содержании жиров и углеводов.

В связи с наличием у больных неспецифическим язвенным колитом пищевой сенсibilизации прежде всего к белкам коровьего молока, из рациона полностью исключается молоко и молочные продукты: творог, кефир, сметана, сыр (кроме сливочного (топленого) масла), а также облигатные аллергены: мед, земляника, цитрусовые, малина, кофе, какао; тропические фрукты: ананас, киви; грибы [9, 10]. Пациентам с болезнью Крона в период ремиссии разрешается сыр.

В период обострения из питания также исключаются продукты с грубой клетчаткой, способствующие усилению перистальтики кишечника и развитию метеоризма (белокочанная капуста, огурцы, бобовые, морковь, свекла, томаты, репа, редис, слива), фрукты и соки (кроме сока граната и черноплодной рябины). При купировании диареи возможно осторожное введение вареных овощей (кабачок, тыква), спелой зеленой груши без кожуры, банана (с учетом индивидуальной переносимости). Расширение диеты проводится постепенно, один продукт — 1 раз в день, с небольшого количества, с последующим наблюдением в течение 2–3-х дней. При ухудшении стула продукт должен быть немедленно исключен из питания. В периоде ремиссии в ограниченном количестве разрешаются варенье, печенье «безе», зефир, пластмассовый фруктовый мармелад, грецкие орехи [9].

При активном терминальном илеите или резекции подвздошной кишки нарушается реабсорбция солей желчных кислот, снижается их концентрация в желчи, что приводит к нарушению эмульгирования и абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов. Невсосавшиеся желчные кислоты усиливают перистальтику толстой кишки,

нарушают всасывание воды и электролитов, стимулируют активность аденилатциклазы, усугубляя диарею. У больных терминальным илеитом неабсорбированные жиры в толстой кишке связывают кальций, а избыток щавелевой кислоты всасывается в кровь и ведет к образованию оксалатных камней в почках. В связи с этим пациентам с болезнью Крона рекомендуется ограничить продукты с высоким содержанием щавелевой кислоты (ревень, щавель, шпинат, петрушка). Диетическая коррекция мальабсорбции жиров заключается в замене 50–60% липидного компонента диеты среднецепочечными триглицеридами, которые не нуждаются в эмульгировании и всасываются без участия желчных кислот [10]. Дефицит витаминов и микроэлементов отмечается как у пациентов с язвенным колитом, так и с болезнью Крона (табл. 1) [11]. Коррекция дефицита железа обеспечивается в диете мясными продуктами. Назначения препаратов железа внутрь следует избегать, учитывая их побочное действие на желудочно-кишечный тракт с развитием диспепсии, по показаниям используется парентеральное (внутримышечное, внутривенное) их введение. У пациентов с болезнью Крона из-за развития терминального илеита или резекции этого отдела нарушается абсорбция витамина В₁₂. Дефицит цинка вызывает нарушение клеточного иммунитета, появление экзематозных высыпаний, усугубляет диарейный синдром, приводит к снижению вкусовых ощущений и анорексии. Наряду с потерей витаминов и микроэлементов через кишечник причиной такого дефицита является терапия кортикостероидами и сульфасалазином [7]. Целесообразно дополнительное назначение препаратов фолиевой кислоты внутрь (на весь период приема сульфасалазина), проведение повторных курсов препаратов кальция с витамином D, поливитаминов с микроэлементами, витаминов А и Е.

Энтеральное и парентеральное питание. Возможность использования полного парентерального питания как первичного метода лечения и его способность уменьшать активность тяжело протекающего язвенного колита и болезни Крона у детей остаются недостаточно изученной. Парентеральное питание применяется как дополни-

тельное в случаях выраженной недостаточности питания или как полное при наличии таких осложнений, как кишечная непроходимость, токсическая дилатация толстой кишки, тяжелые нарушения всасывания. Применяются аминокислотные смеси, жировые эмульсии, электролиты, стандартные растворы глюкозы, витамины и минеральные вещества. Проведение парентерального питания требует тщательного мониторинга, так как может привести к ряду метаболических нарушений (гипер- и гипогликемия, нарушение электролитного баланса, повышение уровня трансаминаз, холестатический эффект, обменные болезни костей, почечная недостаточность), осложнениям, связанным с установкой или инфицированием катетера [12].

В отличие от парентерального питания, проведение нутритивной поддержки с помощью энтерального питания не сопряжено с серьезными осложнениями, является более физиологическим методом, так как способствует поддержанию функции желчеотделения и поджелудочной железы, служит стимулом для выработки гастроинтестинальных пептидов, способствует восстановлению всасывательной и моторно-эвакуаторной функций кишечника и сохранению защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы от системной микроциркуляции. К энтеральному питанию относятся все способы введения питательных веществ в организм больного в жидком виде: зондовое (tube feeding) внутрижелудочное, внутрикишечное, через стому. Пероральный самостоятельный прием жидкой питательной смеси маленькими глотками называется сиппинговым питанием (sip feeding).

Энтеральное питание применяется в качестве самостоятельного метода лечения, а также в комбинации с лекарственной терапией. Последние исследования показали высокую эффективность энтерального питания при лечении болезни Крона — достигалась не только коррекция дистрофических нарушений и дефицитных состояний, но и индукция ремиссии не менее успешно, чем при применении глюкокортикостероидов [13, 14].

Для проведения энтерального питания существуют специальные смеси, в состав которых входят все компоненты, обеспечивающие суточные потребности пациента в питательных веществах. Выделяют три группы смесей для энтерального питания: элементные диеты (смеси на основе аминокислот), полуэлементные (диеты, содержащие олигопептиды) и полимерные диеты (высокомолекулярные смеси на основе цельного белка). Компоненты элементной смеси в виде аминокислот, моносахаридов, короткоцепочечных триглицеридов полностью всасываются в проксимальном отделе тощей кишки, являются безшлаковыми, неантигенными. Смеси имеют высокую осмолярность (до 800 мосмоль/л), неприятный вкус. Переносимость данных смесей улучшается их капельным введением через зонд или с помощью насосного устройства непрерывно в течение 12–24 часов, что позволяет уменьшить чувство тяжести и выраженность осмотических побочных эффектов.

Полуэлементные смеси имеют ряд преимуществ перед аминокислотными и белковыми, так как лучше всасываются в верхних отделах тонкой кишки. Белковый компонент представлен гидролизатами белка (казеина или сывороточных белков молока, белков сои, бычьей сыворотки и пр.), что обеспечивает их низкую антигенность. Эти смеси могут использоваться для введения через зонд и в качестве напитка, так как имеют более приятный вкус. Смеси также являются безшлаковыми, низко-

Таблица 1. Частота нутритивных нарушений при воспалительных заболеваниях кишечника [10]

	Болезнь Крона	Язвенный колит
Дефицит массы	70%	18–55%
Непереносимость лактозы	30–40%	25–65%
Гипоальбуминемия	25–80%	0–10%
Анемия	25–85%	22–68%
• фолиево-дефицитная	50–79%	5–20%
• В ₁₂ -дефицитная	16–39%	8–30%
• железододефицитная	10–44%	30–80%
Костная патология	24–39%	0–15%
Синдром недостаточности эссенциальных жирных кислот	2–5%	0–2%
Дефицит кальция	20–60%	0–46%
Дефицит магния	30–68%	2–55%
Дефицит цинка	42–92%	12–52%

или безлактозными. Назначение смесей на основе гидролизатов целесообразно детям младшего возраста, часто имеющим сенсibilизацию к белкам коровьего молока, яйцу, глютену, что утяжеляет течение болезни. Могут быть использованы такие смеси как Nutrilon Pepti-MCT (Nutricia), Alfare (Nestle), Pregestimil (Mead Johnson). Смеси адаптированы для детей до года, но могут быть использованы в качестве дополнительного питания и у более старших детей. Для детей в возрасте с 1 года до 10 лет адаптирована смесь Peptamen Junior, а для детей старше 10 лет и взрослых — смесь Peptamen (Nestle). Белковый компонент смеси представлен пептидами, полученными при гидролизе сывороточных белков; жировой — среднецепочечными триглицеридами, соевым маслом и соевым лецитином; углеводный — мальтодекстрином. Смесь не содержит лактозу и глютен, имеет невысокую осмолярность, что снижает риск развития осмотической диареи. Она отличается от других смесей на основе пептидов, имеющих специфический горьковатый привкус, приятным ванильным вкусом. В литературе приводится опыт применения смеси Peptamen (Nestle) взрослым пациентам с неспецифическим язвенным колитом, перенесшим обширную резекцию толстой кишки, в качестве основного питания в течение 5 дней после операции на фоне базисной терапии. Отмечена меньшая выраженность послеоперационного пареза кишечника, повышение уровня альбумина, уменьшение кишечного отделяемого по илеостоме по сравнению с группой пациентов, перенесших сходные операции, но не получавших энтеральное питание [12]. Полимерные диеты представляют собой сбалансированные смеси на основе цельного белка (чаще молочного, соевого), что несколько ограничивает их применение из-за антигенных свойств. Приятный вкус смесей облегчает их назначение детям. Следует отметить относительно низкую стоимость в сравнении с полуэлементными смесями.

Новым перспективным направлением является лечебное питание с использованием так называемых иммуномодулирующих продуктов, примером которых является специально разработанная для пациентов с хроническими воспалительными болезнями кишечника смесь «Modulen IBD» (Nestle). Смесь обогащена естественным противовоспалительным фактором роста (Transforming Growth Factor — TGF- β_2) — полипептидом, который участвует в обеспечении роста и дифференцировки эпителиальных клеток кишечника, а также в иммунной регуляции, подавляя синтез провоспалительных цитокинов. Этот полипептид обнаруживается как в женском, так и в коровьем молоке, но разрушается при обычных способах его обработки. Содержание TGF- β_2 в смеси составляет более 24 ppm. Белковый компонент продукта представлен казеинами, углеводный — полимерами глюкозы и сахарозой, жировой — смесью молочного жира, кукурузного масла и среднецепочечными триглицеридами. Продукт содержит адекватное количество витаминов, минеральных веществ (табл. 2). Смесь не содержит лактозу и глютен, может применяться у детей с 5 летнего возраста. Высокая эффективность энтерального питания с использованием указанной полимерной смеси детям с болезнью Крона продемонстрирована в двух исследованиях. В первом проспективном исследовании 29 пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой болезни Крона получали смесь в качестве монотерапии и единственного источника питания на протяжении 8 нед. За исключением



**Полноценное
ПИТАНИЕ-ЗДОРОВЬЕ
РЕБЕНОК!**

Если ребенок
много и интенсивно
учится

При отставании
в росте и весе

Если ребенок плохо
ест, часто болеет

При больших
физических нагрузках
и занятиях спортом

Реклама. Товар сертифицирован



Телефон бесплатной горячей линии 8-800-200-7-200,
109004 Москва, а/я 74. E-mail: consumer.services@ru.nestle.com
www.nestle.ru

Таблица 2. Информация о пищевой ценности продукта «Modulen IBD» (Nestle)

Пищевая ценность, среднее содержание	В 100 мл готовой смеси
Энергетическая ценность, Ккал кДж	100 420
Белок (14% от общего поступления энергии), г	3,6
Углеводы (44% от общего поступления энергии), г	11
Жиры (42% от общего поступления энергии), г в том числе:	4,7
• линолевая кислота, г	0,43
• α-линоленовая кислота, г	0,04
• среднецепочечные триглицериды, г	1,2
Холестерин , мг	6,7
Микро и макроэлементы:	
• натрий, г	0,035
• калий, мг	120
• кальций, мг	91
• фосфор, мг	61
• магний, мг	20
• хлор, мг	75
• железо, мг	1,1
• цинк, мг	0,96
• медь, мг	0,10
• марганец, мг	0,20
• фтор, мкг	< 2,0
• хром, мкг	5,1
• молибден, мкг	7,5
• селен, мкг	3,5
• йод, мкг	10
Витамины:	
• витамин А, мкг	84
• витамин D, мкг	1,0
• витамин Е, мг	1,3
• витамин К, мкг	5,5
• витамин С, мг	9,7
• тиамин (витамин В ₁), мг	0,12
• рибофлавин (витамин В ₂), мг	0,13
• пантотеновая кислота (витамин В ₅), мг	0,5
• витамин В ₆ , мг	0,17
• витамин В ₁₂ , мкг	0,32
• ниацин (витамин Р _р), мг	1,2
• фолиевая кислота, мкг	24
• биотин, мкг	3,2
• холин, мг	7,2
• инозит, мг	4,1

одного ребенка, все дети принимали индивидуально рассчитанный объем смеси (в среднем, 250 мл) перорально с хорошей переносимостью. Была достигнута положительная клиническая и биохимическая динамика (снижение С-реактивного белка), улучшение эндоскопической и гистологической картины со стороны слизистой оболочки кишечника, а также достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 8, интерферона α) в биоптатах подвздошной и толстой кишки, что позволило достигнуть длительной ремиссии у 75% детей [15]. Во втором открытом, проспективном, рандомизированном исследовании 19 пациентов с активной стадией болезни Крона получали полимерную диету «Modulen IBD» в течение 10 нед и 18 — метилпреднизолон внутрь (1,6 мг/кг в сут) в течение 4-х нед, с последующим снижением дозы. Было показано, что нутритивная терапия так же эффективна для индукции клинической ремиссии, как и короткий курс кортикостероидной терапии, и достоверно более эффективна для восстановления слизистой, что было подтверждено эндоскопически и гистологически через 10 нед от начала терапии [13].

На базе нашего института мы имеем опыт применения смеси «Modulen IBD» в качестве дополнительного питания. Смесь назначалась в дозе 200–600 мл в сут (в среднем по 150 мл на второй завтрак и полдник) в течение 3–6 нед дополнительно к безмолочному диетическому столу (№ 4 по Певзнеру). Под наблюдением находилось 8 детей (4 девочки, 4 мальчика) в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 11,1 года). Четверо пациентов были с диагнозом неспецифический язвенный колит и четверо — с болезнью Крона. Трое детей находились в послеоперационном периоде, оперативное вмешательство выполнялось в связи с развитием осложнения болезни Крона (стенозирование кишки). Хирургическое лечение включало резекцию илео-цекального отдела (у 2-х пациентов), нисходящего и сигмовидного отдела толстой кишки (у 1 ребенка). До назначения лечебного питания физическое развитие было нормальным лишь у 1 пациента, остальные наблюдавшиеся имели дефицит массы тела (табл. 3). При использовании смеси в качестве дополнительного продукта у 7 из 8 пациентов была отмечена хорошая переносимость. Отрицательная реакция на применения смеси была у одного ребенка с неспецифическим язвенным колитом на 5–6-й день приема в виде

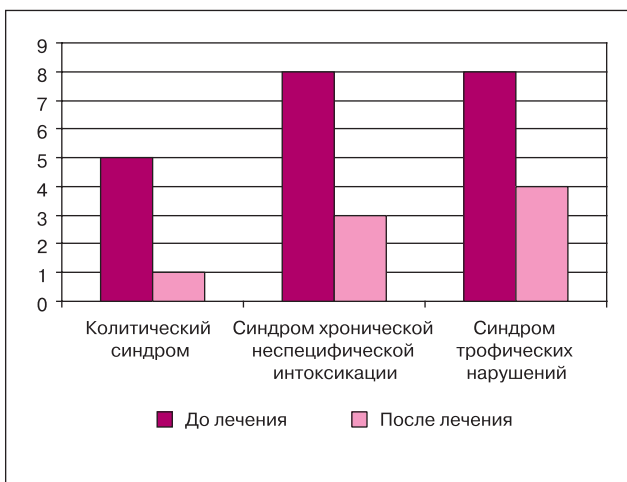
Таблица 3. Характеристика группы пациентов (n = 8), получавших смесь лечебного питания

Характеристика группы:		Количество детей
Диагноз:	Неспецифический язвенный колит, тотальная форма, непрерывно-рецидивирующее течение	4
	эндоскопическая активность 1 ст.	1
	эндоскопическая активность 2 ст.	3
	болезнь Крона	4
	Подвздошная кишка	1
Физическое развитие:	Подвздошная кишка + аноректальная зона	2
	Толстая кишка	1
	Нормальное	1
Сопутствующая патология:	Дефицит массы тела	7
	Хронический гастродуоденит	6
	Дискинезия желчевыводящих путей	6
	Дисбиотическое состояние кишечника	8

появления примеси крови в кале, которая купировалась после назначения сорбентов и отмены смеси. Клинико-анамнестические данные у этого пациента позволяют связать реакцию с индивидуальной непереносимостью белка казеина. У всех детей, получавших смесь полным курсом в составе комплексной терапии, отмечена положительная клиническая динамика в виде улучшения самочувствия, уменьшения выраженности астении, трофических нарушений, прибавки в массе от 500 г до 4 кг, снижения клинико-лабораторных показателей активности по основному заболеванию. Кроме того, имело место улучшение характера стула (снижение кратности до 1–2 раз в день, густая консистенция) (рис. 2). Дополнительно следует отметить хорошие вкусовые качества смеси, что обеспечивает повышение аппетита, положительный эмоциональный настрой ребенка и заменяет в питании молоко детям, чувствующим себя ущербными на постоянной безмолочной диете. Смесь может быть использована у детей с хроническими воспалительными болезнями кишечника в активной фазе болезни, а также в послеоперационном периоде, за исключением пациентов, имеющих непереносимость казеина.

Таким образом, на современном этапе лечебное питание рассматривается как один из методов патогенетической терапии хронических воспалительных болезней кишечника. Диетотерапия должна строиться индивидуально с учетом возраста ребенка, нозологии, фазы патологического процесса, характера функциональных и морфологических изменений кишечника, сочетанной патологии органов пищеварения. Перспективным направ-

Рис. 2. Количество детей, имеющих проявления болезни до и после лечения



лением представляется применение энтерального (зондового и сиппингового) питания с использованием специализированных смесей, как в качестве дополнительной терапии к медикаментозному лечению с целью коррекции белково-энергетической недостаточности, так и в качестве эффективной монотерапии с целью индукции и поддержания ремиссии, а также разработка схем адекватной нутритивной поддержки для детей с язвенным колитом и болезнью Крона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей // Consilium medicum, приложение «Гастроэнтерология». — 2002. — № 2. — С. 20.
2. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium medicum приложение «Гастроэнтерология». — 2002. — № 2. — С. 17.
3. Богомолов А.Р. Клинические особенности заболеваний, протекающих с кровью в стуле у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 2002. — С. 22.
4. Беренс Р., Бударус Ш., Келлер К. и др. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Практическое руководство. — Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. — С. 6.
5. Bistran B. Role of the systemic inflammatory response in the development of protein-energy malnutrition in Inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases: Nestle Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Programme. 1999. — V. 2. — P. 1–6.
6. Хайтович Н.В. Клиническое питание в педиатрии (обзор литературы) // Здоровье Украины. — 2007. — № 5/1. — С. 34–36.
7. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с немецкого. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. — С. 296–303; 427–429.
8. Беренс Р., Бударус Ш., Келлер К. и др. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Практическое руководство. Dr. Falk Pharma GmbH. — 2005. — С. 46.

9. Каншина О.А., Каншин Н.Н. Неспецифический язвенный колит у детей (и взрослых). — М.: Биоинформсервис, 2002. — С. 212.
10. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Мазанкова Л.Н. Современные представления о лечебном питании при болезни Крона в детском возрасте // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 24–27.
11. Muller S. Diet in Chronic Inflammatory Bowel Disease. Information for doctor and patient. — Falk Foundation, 2000. — V. 7. — P. 48.
12. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика и лечение. — М.: Миклош, 2004. — С. 88.
13. Borelli O. et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric crohn's disease: a randomized controlled open-label trial // Clinical Gastroenterol. and Hepatol. — 2006. — V. 4. — № 6. — P. 1–10.
14. Griffiths A. Enteral nutrition in children. Inflammatory bowel disease. Nestle Nutrition Workshop Series, Clinical & Performance Programme. — 1999. — № 2. — P. 31–33.
15. Fell J.M., Paintin M., Arnaud-Battandier F. et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — V. 14, № 3. — P. 281–289.

В практику педиатра

Л.Н. Мазанкова¹, Т.А. Чеботарева¹, И.Д. Майкова²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Тушинская детская городская больница, Москва

Современные подходы к совершенствованию иммунобиологической терапии при вирусных диареях у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОПРОСЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ. АВТОРЫ ОБЪЯСНЯЮТ СУТЬ ИЗМЕНЕНИЙ, КОТОРЫЕ ПРОИСХОДЯТ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ДЕЙСТВИЕ ЛАКТОСОДЕРЖАЩИХ ПРОБИОТИКОВ НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ. ПРОДЕМОНСТРИРОВАННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕ ОСТАВЛЯЮТ СОМНЕНИЙ В ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОЙ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ДИАРЕЙНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ, ЛАКТОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОБИОТИКИ, ДЕТИ.

116

Контактная информация:

Мазанкова Людмила Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней
Российской медицинской академии
последипломного образования
Адрес: 123995, Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1,
тел. 495) 949-17-22
Статья поступила 15.05.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени продолжают занимать одно из ведущих мест среди инфекционной патологии во всем мире и в нашей стране, уступая по частоте лишь острым респираторным заболеваниям и гриппу. По данным Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ заболеваемость ОКИ составила 1700–1800 случаев на 100 тыс. детского населения. В современной этиологической структуре ОКИ ведущее место занимают вирусные диареи, составляя 50–70% всех случаев кишечных инфекций. В настоящее время изучена этиологическая значимость и описаны особенности клинического течения ротавирусной и норовирусной инфекции у детей, разрабатываются принципы профилактики и терапии, однако многие вопросы этиопатогенеза при вирусных диареях не решены [1–3].

Особый интерес исследователей привлекает проблема иммунопатогенеза кишечных инфекций [2, 4–8]. В работах разных авторов установлено значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, клеток CD3+, CD4+, CD8+ и системного иммунитета при вирусных и бактериальных кишечных инфекциях [1, 9–11]. Доказана патогенетическая роль интерлейкина (ИЛ) 1, интерферона (ИФН) γ при ротавирусной инфекции и ИЛ 2, 4, 6, 8, ИФН γ при бактериальных кишечных инфекциях [12–16]. В единичных публикациях представлены особенности изменения цитокинового статуса при ОКИ у детей [17–20]. Полученные результаты этих исследований противоречивы и не позволяют однозначно трактовать роль цитокинов в патогенезе ОКИ. До нас-

L.N. Mazankova¹, T.A. Chebotareva¹, I.D. Maykova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Tushino City Hospital for Children, Moscow

Up-to-date approaches to improving immunobiological therapy of viral diarrhea of children

THE ARTICLE CONSIDERS ISSUES OF THERAPEUTIC TACTICS FOR VIRUS INFECTIONS OF CHILDREN. THE AUTHORS EXPLAIN THE ESSENCE OF CHANGES, WHICH TAKE PLACE IN THE IMMUNE SYSTEM OF BODY UNDER THIS PATHOLOGY. THE ARTICLE DESCRIBES IMMUNO-PATHOGENESIS OF ACUTE ENTERIC INFECTIONS AND THE EFFECT OF LACTOPROBIOTICS ON IMMUNOCOMPETENT CELLS. THE FINDINGS PROVE THE ADVISABILITY OF APPLYING THIS GROUP OF MEDICATIONS FOR A COMPLEX THERAPY OF CHILDREN WITH ACUTE DIARRHEA DISTURBANCE.

KEY WORDS: ACUTE ENTERIC INFECTIONS, IMMUNO-PATHOGENESIS, TREATMENT, LACTO PROBIOTICS, CHILDREN.

тоящего времени не дана комплексная оценка изменений цитокинового статуса, клеточного и гуморального иммунитета при вирусных диареях, не уточнен характер иммунологических нарушений и не разработан алгоритм их терапии.

Тактика лечения ротавирусной инфекции включает применение диетотерапии, пероральной регидратации, назначение иммунных препаратов, ферментотерапии, пробиотиков и энтеросорбентов [6].

По мнению разных авторов пробиотики имеют преимущества перед другими препаратами в связи с широким спектром действия, включающим иммунобиологический эффект, активацию антиэндоксинного звена защиты, повышение неспецифической резистентности организма, стимуляцию функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта [21].

В последнее время за рубежом широко применяются пробиотики, содержащие в своем составе лактобациллы GG (*L. rhamnosus*). В многочисленных исследованиях показано, что эти лактобациллы участвуют в активации синтеза лизоцима, комплемента, пропердина, фагоцитоза, в стимуляции синтеза секреторного иммуноглобулина А, цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) [7, 8, 12, 22]. Лактобациллы GG имеют существенные отличия в способности индуцировать секрецию цитокинов, служат мощным стимулятором продукции ИЛ 6, ИЛ 12, ФНО α и экспрессируют маркеры созревания. Применение кисломолочных продуктов или пробиотиков, содержащих лактобациллы GG, вызывает стимуляцию продукции ИФН γ мононуклеарными клетками периферической крови. ИФН γ усиливает захват антигенов в пейеровых бляшках, в результате чего индуцируются IgA-синтезирующие клетки и повышается продукция IgA. Доказано, что пероральная бактериотерапия *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) у детей с атопическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока способствует увеличению выработки противовоспалительного ИЛ 10 и ослаблению клинических проявлений болезни и одновременно приводит к снижению характерного для этих больных высокого уровня провоспалительного цитокина — ФНО α [23]. Полагают, что лактобациллы GG обладают не только местным, но и системным противовоспалительным эффектом. Доказательством их системной противовоспалительной активности является уменьшение концентрации воспалительных цитокинов (ИЛ 12, ФНО α) и повышение уровня регуляторного цитокина трансформирующего фактора роста (ТФР β). Этот универсальный механизм действия лактосодержащих пробиотиков позволяет использовать их для лечения как локальных, так и системных воспалительных процессов [21].

В литературе последних лет появилась информация о клинической эффективности лактобацилл, которые используются в качестве пробиотической пищевой добавки у детей, в том числе грудного возраста. Показано, что применение лактобацилл GG оказывает терапевтический эффект при таких нарушениях ЖКТ, как запор, диарея, острые инфекционные и аллергические заболевания, способствует уменьшению симптомов кишечных коликов у грудных детей, стабилизации слизистого барьера кишечника и уменьшению проявлений дерматита у детей [23, 24]. В зарубежных работах показано, что лактобациллы GG способны регулировать клеточный баланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа и продукцию цитокинов в кишечном эпителии. Интересен факт, что LGG оказывают ингибирующие эффекты на висцеральную боль, модулируя ассоциированную с воспалением висцеральную реакцию гиперчувствительности через направленное действие на нервные окончания кишечника [24].

В многочисленных исследованиях подтверждена клиническая эффективность лактосодержащих пробиотиков при кишечных инфекциях. Однако механизмы, посредством которых пробиотические агенты оказывают терапевтический эффект при вирусных диареях, до сих пор остаются до конца не выясненными. Наиболее вероятным, по данным разных авторов, является механизм иммуномодуляции. Во многих клинических исследованиях доказано, что лечение ОКИ у детей пробиотиками приводит к активации клеточного (повышение показателей спонтанной хемилюминесценции и фагоцитарной активности нейтрофилов) и гуморального (нарастание сывороточных уровней IgG, IgM, IgA) звеньев иммунитета. Наибольшая активация иммунологических показателей отмечена на 21-й день после окончания курса лечения, что совпадает с полным восстановлением нормальной микрофлоры кишечника у 81,8% пациентов раннего возраста при лечении, например, бифидумбактерином-форте и 75% — при лечении «Бифиформ Малыш». Более эффективно пробиотики влияли на содержание иммуноглобулинов класса G. Лечебный эффект применения лактобактерий GG у детей с ротавирусной инфекцией, а именно уменьшение продолжительности диареи, ряд авторов связывает с их способностью повышать неспецифический гуморальный иммунитет в острой фазе болезни, что выражалось в повышении уровней IgG, IgM, IgA в сыворотке крови [1, 6, 18].

Доказанные в разных исследованиях биоиммунологические эффекты лактосодержащих пробиотиков позволяют включить «Бифиформ Малыш» в комплекс терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии.

На базе 4-го инфекционного отделения Тушинской детской городской больницы Департамента здравоохранения города Москвы в период с мая 2005 г. по декабрь 2006 г. была выполнена работа по изучению иммунопатогенеза ОКИ. Исследования иммунологических параметров проводились в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферонотенеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и в лаборатории Центра иммунокоррекции НИИ трансплантологии и искусственных органов.

Было обследовано 145 больных с острыми кишечными инфекциями в возрасте от 5 мес до 14 лет, госпитализированных на 1–2-й день болезни. У них отсутствовали пищевая аллергия, лактазная недостаточность, и на момент исследования не было данных о применении пробиотиков и иммуномодуляторов. Идентификация этиологически значимых вирусов проводилась методами иммуоферментного анализа для выявления ротавирусного антигена в кале с использованием иммуоферментной моноклональной тест-системы «Рота-анализ» и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Этиологическая структура ОКИ установлена у 81,4% детей, из них у 76,6% выявлена вирусная этиология: ротавирусная инфекция у 53,8% пациентов, норовирусная инфекция у 9,7% детей, астровирусная инфекция у 3,4%, микс-вирусная инфекция у 9,7% пациентов.

У 75,2% детей установлен осмотический тип диареи, этиологически ассоциированный преимущественно с рота- и норовирусами. У 8,3% детей имел место инвазивный тип диареи, у 8,9% отмечалась секреторная диарея, у 7,6% детей болезнь протекала без диареи. При всех типах диареи заболевание чаще протекало в среднетяжелой форме (80–92%).

Иммунологическое обследование проводилось в 1–2-й день болезни и в периоде ранней реконвалесценции (5–6-й день болезни). Исследовали уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО α , ИФН α , ИФН γ) в сыворотке крови и способность к продукции им-

мунокомпетентными клетками ИФН α и ИФН γ *in vitro* методом иммуноферментного анализа с набором реагентов BIOSOURCE (Бельгия), «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург); параметры фагоцитарной активности нейтрофилов крови (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) с использованием убитой взвеси *S. aureus* по методу Р.В. Петрова; содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови по методу G. Mancini и соавт.; концентрацию секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini и соавт.

Проводилась оценка клинко-иммунологической эффективности комбинированного пробиотика «Бифиформ Малыш», содержащего в своем составе *Lactobacillus GG* (LGG), *Bifidobacterii lactis* (BB12), витамины B₁ (0,40 мг) и B₆ (0,50 мг), оказывающих выраженный противовирусный и иммунобиологический эффект (1 группа) в сравнении с контрольной группой (2 группа). Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести, особенностям клинической картины болезни. «Бифиформ Малыш» назначался в возрастных дозах: до 3-х лет по 1 таблетке 3 раза в сутки, старше 3-х лет — по 2 таблетки 3 раза в сутки. Курс лечения составил 5–7 дней.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Результаты исследования показали, что в острый период ОКИ независимо от типа диареи закономерно снижался уровень сывороточного IgA до $0,71 \pm 0,45$ г/л при норме $0,93 \pm 0,3$ г/л у 70,6% детей, и повышался уровень сывороточного IgM до $1,3 \pm 0,74$ г/л при норме $0,56 \pm 0,2$ г/л у 94,1% детей, что свидетельствует об активации антителиобразования в первые дни болезни на фоне повыше-

ния местного (секреторного) ответа на антигенную стимуляцию в кишечнике. При этом уровень иммуноглобулина G ($8,55 \pm 2,99$ г/л) в начальный период болезни у 94,1% больных был в пределах нормы.

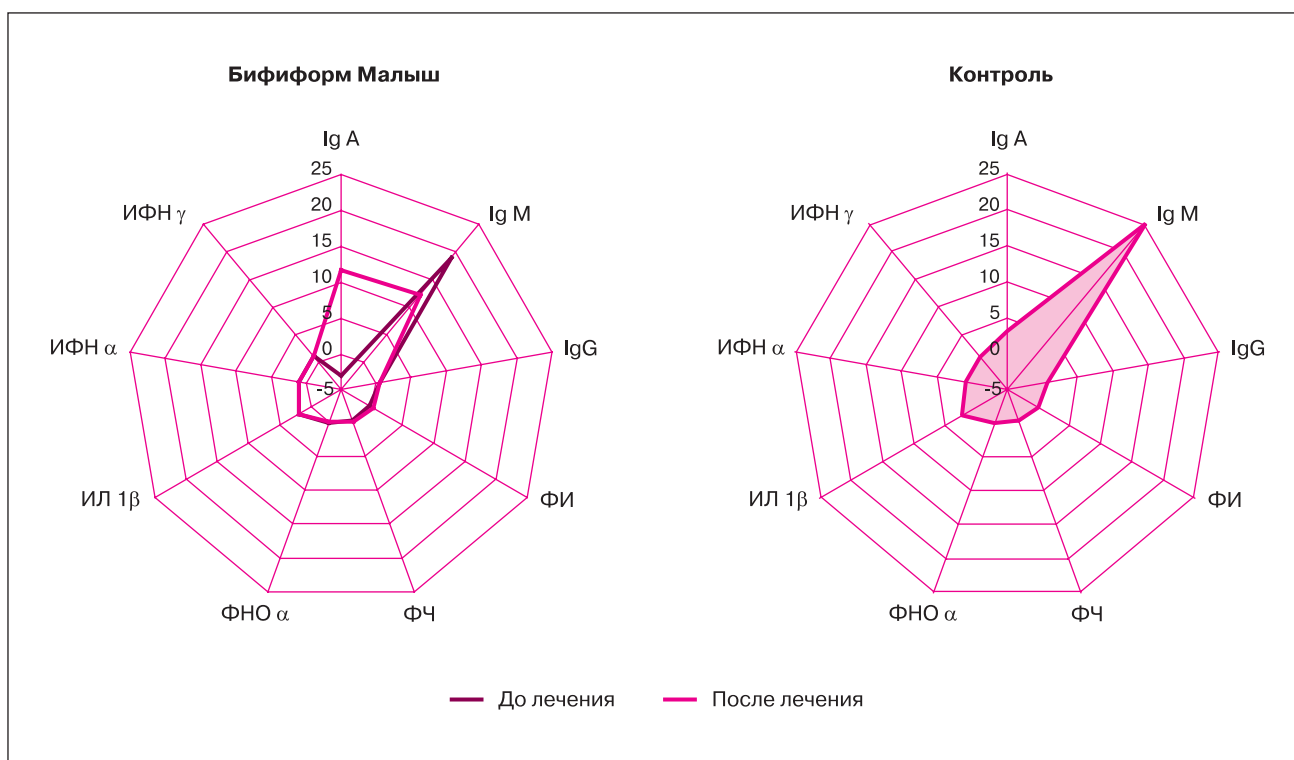
У 77,8% детей выявлено снижение фагоцитарного индекса и у 100% детей — снижение в 1,5 раза фагоцитарного числа в первые дни болезни. Так, средний показатель фагоцитарного индекса (%) составил 40 [36–50], Me [Q1; Q3] при норме 50–70; фагоцитарного числа (микробных тел) — 3 [2,4–3,3], Me [Q1; Q3] при норме 4–7.

При ротавирусной инфекции дефицит фагоцитоза у 81,6% больных коррелирует со слабой системной продукцией ИФН α и γ , что обусловлено, вероятно, иммуносупрессивным действием вируса в остром периоде болезни [5].

Проведен раздельный анализ продукции интерферонов (ИФН α и γ в сыворотке, спонтанных и индуцированных) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ 1 β , ФНО α , ИЛ 6, ИЛ 8) — медиаторов клеточного иммунитета. Согласно полученным результатам, в острый период ОКИ наиболее значимые изменения связаны с выраженной стимуляцией синтеза провоспалительного монокина ИЛ 1 β — регулятора Th 1 типа клеточного ответа. Выявлена корреляция между кратностью повышения ИЛ 1 β и выраженностью лихорадки, эксикоза и кратности рвоты. Однако достоверной связи степени повышения уровня ИЛ 1 β и тяжести болезни в целом не установлено.

Сравнительный анализ основных клинических симптомов ОКИ в зависимости от уровней ИЛ 1 β и ИЛ 6 в крови выявил, что у 47,8% детей с повышенным уровнем ИЛ 1 β и ИЛ 6 в крови отмечалась лихорадка выше 39°, что достоверно чаще, чем у детей с высоким уровнем ИЛ 1 β и нормальным уровнем ИЛ 6 ($p = 0,013$). У 69,6% детей с по-

Рис. Сравнительная оценка иммунологических показателей (в сыворотке крови) в динамике ОКИ на фоне лечения препаратом «Бифиформ Малыш»



Примечание:

ФЧ — фагоцитарное число; ФИ — фагоцитарный индекс.

вышенным уровнем ИЛ 1 β в сыворотке и нормальным уровнем ИЛ 6 болезнь протекала с лихорадкой до 38° ($p < 0,0001$), кратностью рвоты и стула до 5 раз (81,0% и 77,2% соответственно). В связи с этим ИЛ 1 β и ИЛ 6 можно рассматривать в качестве маркеров синдрома интоксикации при ОКИ в остром периоде болезни.

Повышение ИЛ 1 β выявлено у детей всех возрастных групп, однако диапазон различий у детей старше 7 лет был значительно шире (от 123,6 пкг/мл до 2073 пкг/мл) и зависел от тяжести заболевания: при тяжелых формах средний показатель ИЛ 1 β был в 8 раз выше нормы (406,97 пкг/мл), при легкой форме — в 2–4 раза (201,56 пкг/мл).

При инвазивном типе диареи у 88,3% детей выявлено повышение уровня ИЛ 8 в 1,5 раза (77,3 пкг/мл), что не отмечено ни в одном случае при вирусных диареях и является характерным для бактериальной инфекции. Повышение ИЛ 8 у всех детей сочеталось с ростом ИЛ 1 β в 4 раза и более.

В острый период ротавирусной инфекции выявлен дефицит ИФН α и γ индуцированных у 78,8% и 83,6% детей (63,45 пкг/мл и 508,2 пкг/мл соответственно при норме 100–500 пкг/мл и 1000–5000 пкг/мл) независимо от возраста, что указывает на недостаточность противовирусного иммунитета в ответ на антигенную вирусную нагрузку в острый период болезни.

Определение особенностей иммунологических изменений в динамике течения ОКИ вирусной этиологии на 5–6-й день у 43 детей контрольной группы в возрасте от 5 мес до 14 лет показало, что в период ранней реконвалесценции у всех детей спонтанно повышался уровень IgA с 0,72 г/л до 1,09 г/л ($p < 0,05$), сохранялся высокий уровень IgM. Динамические изменения показателей иммуноглобулинов в крови коррелировали со снижением уровня секреторного IgA в копрофильтратах с 0,58 мг/мл до 0,42 мг/мл, что отражает процессы купирования воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования гуморального иммунитета и антителообразования.

При этом у 72,8% детей контрольной группы в период ранней реконвалесценции кишечной инфекции сохранялись низкие показатели активности фагоцитоза, у 80,5% — высокий уровень ИЛ 1 β в крови (272,2 (90,7–625,3) в 1–2 дни болезни и 357,9 (128–1060) в 5–6-й дни болезни, $p = 0,02$), что связано с отставанием антигенспецифического иммунного ответа, достигающего своего максимального значения лишь ко 2–3-й неделе реконвалесценции [3].

При изучении характера динамики уровня интерферонов при вирусных диареях оказалось, что у всех детей уровни спонтанных и сывороточных ИФН α и γ сохранялись в пределах нормы, показатели индуцированных ИФН α и γ оставались ниже нормы у 75,2% и 80,4% больных соответ-

ДЛЯ ЗДОРОВОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ МАЛЫША



- **Бифиформ Малыш** разработан датскими специалистами с учетом потребностей детского организма
- **Бифиформ Малыш** является источником полезных пробиотических лакто- и бифидобактерий
- **Бифиформ Малыш** выпускается в виде порошков (прием с 1-го года) и жевательных таблеток (прием с 2-х лет) с приятным вкусом, без сахара и красителей

FerroSan

www.bifiform.ru

Производитель: "Ферросан А/С", Дания

Св - во о Государственной Регистрации: 77.99.25.3.У.1938.8.04 от 28.08.2004

Перед употреблением ознакомьтесь с этикеточной надписью

ственно (менее 100 пкг/мл и 1000 пкг/мл соответственно, при норме 100–500 пкг/мл и 1000–5000 пкг/мл соответственно).

Сохранение низкого уровня α и γ ИФН индуцированных при клиническом выздоровлении может свидетельствовать о низкой функциональной активности интерферонов и длительности процессов иммуносупрессии, что является обоснованием выбора тактики иммунобиологической терапии с применением пробиотиков как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции.

Результаты исследования по изучению эффективности иммунобиологической терапии ОКИ вирусной этиологии с применением комбинированного пробиотика «Бифиформ Малыш» показали, что на фоне его применения сокращается длительность диареи, интоксикации, абдоминального синдрома в целом на 0,4–0,8 дня. При приеме препарата отмечалась нормализация стула в более ранние сроки (на 3-й день лечения диарея купирована у 36,4%, на 4–5-й день — у 63,6% детей).

Выявлено позитивное влияние пробиотика на показатели клеточного звена иммунитета: достоверно повышался фагоцитарный индекс ($p = 0,033$), фагоцитарное число,

уровень IgA в крови ($p = 0,006$). Уровень иммуноглобулина М сохранялся повышенным, однако достоверно ниже, чем в контроле ($p = 0,037$). При этом не отмечено достоверного влияния на динамику уровня цитокинов (см. рис.). Таким образом, на основании полученных результатов, установлено, что при ОКИ, независимо от типа диареи, тяжести и периода болезни, отмечается недостаточная продукция индуцированного ИФН α и γ , а также снижение показателей активности фагоцитоза, что свидетельствует о качественном дефекте острофазного иммунного ответа и дефиците клеточного звена иммунитета, играющих важную роль в иммунопатогенезе ОКИ. Целесообразно назначение комбинированного пробиотика «Бифиформ Малыш», оказывающего клинико-иммунологический эффект при вирусных диареях у детей: применение «Бифиформ Малыш» в остром периоде ОКИ вирусной этиологии выявило достоверное влияние препарата на сокращение клинических симптомов диареи на фоне активации исходно сниженных показателей фагоцитоза и фагоцитарного индекса, повышения уровня IgA в крови, что позволяет сделать вывод о целесообразности его назначения в комплексной терапии при вирусных диареях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорович М.С. Клинико-иммунологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — С. 148.
2. Куприна Н.П. и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста. Материалы Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 101.
3. Мартынова Г.П. Клинико-иммунологические нарушения при кишечных инфекциях у детей и методы их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Красноярск, 2003. — С. 425.
4. Чубенко Г.И. Микробиологические, иммунологические и аллергологические аспекты кишечных инфекций у детей и пути их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Владивосток, 2000. — С. 392.
5. Пшенисова А.С., Дарджания Р.А. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей. Материалы Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 161–162.
6. Руководство по детским инфекционным болезням. Феклисова Л.В.: Главы по ротавирусной инфекции. — М.: Медицина, 1999. — С. 454–462.
7. Yeung C.Y., Lee H.C., Lin S.P. et al. Serum cytokines in differentiating between viral and bacterial enterocolitis // *Ann. Trop. Paediatr.* — 2004. — V. 24, № 4. — P. 337–343.
8. Bass D.M. Interferon gamma and interleukin 1, but not interferon alfa, inhibit rotavirus entry, into human intestinal cell lines // *Gastroenterology.* — 1997. — V. 113, № 1. — P. 81–89.
9. Михайлова Е.В., Тихомирова О.В., Шульдяков. Ротавирусная инфекция у детей. Многоцентровое контрольно-сравнительное исследование. — С-Пб., 2007. — С. 44.
10. Тихомирова О.В. и др. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // *Детские инфекции.* — 2003. — № 3. — С. 7–10.
11. Jiang Z.D., DuPont H.L., Garey K. et al. A common polymorphism in the interleukin 8 gene promoter is associated with *Clostridium difficile* diarrhea // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — V. 101, № 5. — P. 1112–1116.
12. Azim T., Zaki M.H., Podder G. et al. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarrhea // *J. Med. Virol.* — 2003. — V. 69, № 2. — P. 286–295.
13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: ГРАНТ, 1998. — Т. 1. — С. 288.
14. Johansen K., Hinkula, Espinoza F. Humoral and cell-mediated immune responses in human to te NSPH enterotoxin of rotavirus // *J. Med. Virol.* — 1999. — V. 59, № 3. — P. 369–377.
15. Li Y., Reichenstein K., Ullrich R. et al. Effect of in situ expression of human interleukin 6 on antibody responses against *Salmonella typhimurium* antigens // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2003. — V. 15; 37 (1–2). — P. 135–145.
16. Blum S., Schiffrin E.J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: Implications for probiotic bacteria? In: *Probiotics and prebiotics: where are we going?* — G.W. Tannock (ed.). Caister Academic press, 2002. — № 10. — P. 311–329.
17. Гуссоева И.Г., Рамонова А.М., Ботвиньева В.В. и соавт. // Динамика концентрации цитокинов в крови у детей с острыми кишечными инфекциями на фоне антибактериальной терапии. Материалы научно-практической конференции педиатров России — 2005. — С. 32.
18. Angel J., France M.A., Greenberg H.B. Lack of a role for type I and type II interferons in the resolution of rotavirus-induced diarrhea, and infection in mice // *J. Interferon. — Cytokine Res.* — 1999. — V. 19, № 6. — P. 655–659.
19. Stoycheva M.V., Murdjeva M.A. Serum levels of interferon-gamma, interleukin 12, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin 10, and bacterial clearance in patients with gastroenteric *Salmonella* infection // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — P. 37, № 1. — P.11–14.
20. Sinha A.K., Bagchi A.K. Cytokine release induced by killed bacteria associated with anti-IFN-gamma antibody in *Shigella* infection // *Cytokine.* — 2005. — V. 21; 31 (2). — P. 87–93.
21. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. Методическое пособие. — М., 2001. — С. 32.
22. Walker W.A. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30, Suppl. 2. — S2–S7.
23. Bai A.P. et al. Probiotics inhibit TNF α -induced interleukin 8 secretion of NT29 cells // *J. Gastroenterology.* — 2004. — V. 10, № 3. — P. 155–157.
24. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // *J. Pediatr.* — 2003. — № 143. — P. 754–758.
25. Savino F. et al. *Lactobacillus reuteri* (Американский тип культуры 55730) в сравнении с симетиком в лечении младенческих коликов: перспективное рандомизированное исследование // *Pediatric.* — 2007. — № 119. — P. 124–130.

А.А. Гафуров¹, В.В. Ботвиньева², Г.У. Туйчиев¹, М.Э. Абдуллаева¹

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комплексный подход к выбору метода лечения пищеводно-желудочных кровотечений у детей с портальной гипертензией

В СТАТЬЕ ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ИСХОДОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ 38 ДЕТЕЙ (В ВОЗРАСТЕ 7–15 ЛЕТ) С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ВАРИКОЗНОРАСШИРЕННЫХ ВЕН. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЕЗНИ СОСТАВЛЯЛА ОТ 2 ДО 12 ЛЕТ. У 17 (44,7%) БОЛЬНЫХ БЫЛО ОТМЕЧЕНО ОТ 2 ДО 5 ПОВТОРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ. НАИБОЛЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЙ СРЕДИ ОПЕРАЦИЙ РАЗОБЩЕНИЯ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, ОКАЗАЛАСЬ ОПЕРАЦИЯ ТАННЕРА–БАИРОВА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, КРОВОТЕЧЕНИЕ, КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ, ДЕТИ.

121

Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической иммунологии, иммуногенетики и вирусологии Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 967-14-39
Статья поступила 09.04.2008 г., принята к печати 14.08.2008 г.

Опасность развития синдрома портальной гипертензии связана в первую очередь с возникновением целого ряда жизнеугрожающих осложнений, основным из которых является кровотечение из варикознорасширенных вен пищевода и желудка. Наиболее часто оно наблюдается у детей с циррозом печени и портальной гипертензией. Консервативная терапия в детской практике дает положительный эффект у 66–90% пациентов [1–3]. Однако повторные геморрагии имеют значительно худший прогноз, летальность колеблется от 22 до 84% [4–6].

Основной целью применяемых в настоящее время методов медикаментозного лечения является снижение портального давления и, как следствие, уменьшение кровотока по желудочно-пищеводным коллатералям. Хирургические вмешательства, выполняемые при безуспешности консервативной терапии, можно разделить на две группы: операции типа Таннера и сосудистые анастомозы, направленные на декомпрессию портальной системы. Результаты этих операций, произведенных на высоте кровотечения, также неудовлетворительны. Даже при минимальном объеме вмешательства послеоперационная летальность остается достаточно высокой — 56,4%.

Совершенно очевидно, что исход экстренного хирургического вмешательства зависит не только от объема операции, но и предоперационной подго-

A.A. Gafurov¹, V.V. Botvinieva², G.U. Tuychiev¹, M.E. Abdullaeva¹

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

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

Complex approach to selection of treatment of esophagogastric hemorrhage of children with portal hypertension

THE RESEARCHERS INTRODUCE THE RESULTS OF ANALYSIS OF OUTCOMES OF OPERATION IN 38 CHILDREN (7–15 YEARS OLD) WITH LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION. THE DURATION OF THE DISEASE WAS FROM 2 TO 12 YEARS. RECURRENT 2–5 HEMORRHAGES WERE NOTED IN 17 (44,7%) OF THE PATIENTS. THE ANALYSIS OF SURGICAL INTERVENTIONS HAVE SHOWN THAT TANNER–BAIROV'S OPERATION WAS PREFERABLE AMONG NONBYPASSING AND NON-TRAUMATIC OPERATIONS.

KEY WORDS: LIVER CIRRHOSIS, PORTAL HYPERTENSION, HEMORRHAGE, CONSERVATIVE THERAPY, SURGICAL CORRECTION, CHILDREN.

товки, функционального состояния печени и выбора метода вмешательства [7, 8]. В связи с этим задачей нашего исследования явилось определение показаний к активному хирургическому вмешательству и выбор оптимального варианта операций при безуспешности консервативных мер по остановке профузного пищевода-желудочного кровотечения у детей с портальной гипертензией.

Проанализированы результаты лечения 38 детей в возрасте от 7 до 16 лет с циррозом печени и портальной гипертензией, поступивших в клинику детской хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института с острым пищевода-желудочным кровотечением, обусловленным циррозом печени и портальной гипертензией. Состояние больных оценивали на основании анамнеза, жалоб, эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования печени, селезенки, сосудов портального бассейна, а также общих клинико-биохимических исследований крови и биопсии печени.

Длительность заболевания детей колебалась от 2 до 12 лет. Из 21 (55,3%) ребенка, поступившего с активной геморрагией, общее состояние расценено как тяжелое у 14 (66,71%) детей и средней тяжести — у 7 (33,3%). У 17 (44,7%) больных было отмечено от 2 до 5 повторных кровотечений.

Выраженные расстройства гемостаза, нарушения коагуляционных свойств крови значительно затрудняли остановку кровотечения.

Всем больным при поступлении назначалась интенсивная консервативная терапия, включавшая зондирование и промывание желудка холодными растворами с pH — 7,7–7,9, гемостатические препараты (этамзилат, ε -аминокапроновая кислота), препараты кальция, Питуитрин в возрастных дозировках. Инфузионная терапия включала полиионные кристаллоиды, свежезамороженную плазму, переливание эритроцитарной и тромбоцитарной массы. При кровотечении из расширенных вен пищевода и желудка необходимы строгий постельный режим и на 1–2 дня прекращение приема пищи и жидкости через рот. В дальнейшем в диете ограничивали белки: пищу давали протертую, малыми порциями, в слегка подогретом виде. С целью гемостаза внутривенно вводили тромбоцитную массу в комбинации со свежей плазмой, ε -аминокапроновой кислотой, витамином К. При кровотечениях из пищевода и желудка у больных с портальной гипертензией назначали Питуитрин или препарат вазопрессина. Для удаления крови из ЖКТ назначали очистительные клизмы не менее двух раз в

день, внутрь — лактулозу по 0,5 г/кг каждые 2 ч до появления двукратного стула и далее в той же дозе 2–3 раза в день. Для уменьшения гипоксии, обусловленной анемией, назначали оксигенотерапию. При продолжающемся профузном кровотечении у детей старше 6 лет устанавливали зонд Блэкмора.

Средствами медикаментозной терапии, баллонной тампонады кровоточащих вен с помощью зонда Блэкмора удалось добиться первичного гемостаза в 17 случаях. Из-за невозможности остановить кровотечение у 21 больного они были оперированы на высоте кровотечения.

При планировании хирургического вмешательства на высоте кровотечения при тяжелой степени кровотечения и низких резервных возможностях печени стремились выполнить менее травматичные и краткосрочные нешунтирующие операции. Исход экстренного хирургического вмешательства зависел не столько от объема операции, сколько от правильного выбора срока и метода вмешательства, а также от функционального состояния печени на момент операции и предварительной консервативной терапии.

Проанализированы результаты операций разобщения, выполненные на высоте пищевода-желудочных кровотечений (21 операция) и в плановом порядке (17 операций). Последние выполнены у больных с терминальной стадией цирроза печени, перенесших в анамнезе 1 и более кровотечений (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 20 (95,2%) из 21 больного была достигнута полная остановка кровотечения. Лишь у одного ребенка с терминальной стадией цирроза печени после операции Пациора не удалось добиться полного гемостаза, продолжение которого завершилось летальным исходом.

В течение первого года после операции Пациора у одного ребенка отмечен рецидив кровотечения, который удалось купировать консервативными мерами. В последующие три года после всех трех типов операций отмечено по одному случаю кровотечения, завершившихся летальным исходом. Спустя 3–5 лет кровотечения повторились у 4 детей, которые также завершились летальным исходом.

Из 17 больных, оперированных в плановом порядке, у 7 кровотечения остановлено консервативно. У этих же больных на третьи и пятые сутки после остановки кровотечения, учитывая высокий риск повторного кровотечения, выполнена плановая операция разобщения. У 10 больных отмечалась терминальная стадия болезни, им были выполнены операции разобщения в плановом

Таблица 1. Виды и результаты операций разобщения, выполненных на высоте кровотечения у детей на сформированной «В» и терминальной стадиях течения цирроза печени

Вид операции	Ближайшие сроки (6 мес)		Рецидив кровотечения		
	остановлено	не остановлено	6 мес – 1 год	1–3 года	3 года и более
Операция Пациора со СЭ (n = 6)	5	1	1	1	1
Операция Таннера-Баирова со СЭ (n = 10)	10	–	–	1	2
Тотальное разобщение ГЭК лигатурным способом со СЭ (n = 5)	5	–	–	1	1
Итого (n = 21)	20	1	1	3	4

Примечание:

СЭ — спленэктомия; ГЭК — гастроэзофагеальный коллектор.

Таблица 2. Виды и результаты операций разобщения, выполненных в плановом порядке в терминальной стадии течения цирроза печени

Вид операции	Рецидив кровотечения			Летальность за 3 и более лет
	6 мес – 1 год	1–3 года	3 года и более	
Таннера–Баирова с перевязкой селезеночной артерии ($n = 11$)	–	4	3	4
Тотальное разобщение ГЭК лигатурным способом ($n = 6$)	–	–	1	2
Итого	–	4	4	6 (35,3%)

Примечание:

ГЭК — гастроэзофагеальный коллектор.

порядке из-за «непригодности» сосудов портального бассейна. Такая же операция была выполнена пяти больным из-за наличия высокой степени гиперспленизма и гигантских размеров селезенки.

После операций разобщения, выполненных в плановом порядке в сроки 3–5 лет, рецидив кровотечений из флэкктазий пищевода и желудка составил 47,0% (8 из 17 больных), летальность — 35,3% (6 больных) (табл. 2). Анализ причин летальных исходов показал, что у одной девочки в возрасте 9 лет рецидив профузного желудочного кровотечения развился на 4-е сутки после операции Пациора. Адекватная интенсивная терапия проводилась более 3 часов, но была безуспешной в связи с тяжелой степенью кровопотери. Больная умерла через 3,5 часа после начала кровотечения. На аутопсии был обнаружен дефект флэкктазии (1 см) в препилорической зоне желудка, который привел к массивному кровотечению. Один больной умер от прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности к концу года после операции Пациора со спленэктомией на фоне тяжелой постгеморрагической анемии. У 2 больных летальный исход, наступивший через 1–1,5 года, был связан с остро развившимся септическим состоянием после операции разобщения со спленэктомией.

У 2 детей после операций Таннера–Баирова с сохранением селезенки на высоте кровотечения через 6 мес и 1 год после первого вмешательства, учитывая высокий риск повторных кровотечений, были выполнены декомпрессионные спленоренальные анастомозы с благоприятным исходом. Выживаемость детей более 5 лет составила 50,5%.

Таким образом, при пищеводно-желудочных кровотечениях консервативное лечение должно быть ориентировано на адекватное восполнение тяжелой кровопотери и стремление снизить портальное давление с целью уменьшения давления по желудочно-пищеводным коллатералям. Среди проанализированных нами операций разобщения у детей предпочтительными следует признать циркулярное прошивание через все слои дна желудка со вторым рядом перитонизирующих швов (операция Таннера–Баирова) и тотальное разобщение гастроэзофагеального коллектора лигатурным способом. Они могут быть успешно применены у больных с портальной гипертензией, осложненной варикозным расширением вен пищевода и желудка, как альтернатива портосистемного шунтирования в случае серьезных препятствий для его выполнения в условиях плановой и даже экстренной хирургии.

Полученные результаты позволили нам сделать следующие выводы:

- у детей с циррозом печени и портальной гипертензией, осложненной пищеводно-желудочным кровотечением, при безуспешности консервативной терапии оправдан ранний выбор активной хирургической тактики на этапе среднетяжелой степени кровопотери;
- наиболее оптимальной малотравматичной и краткосрочной среди операций разобщения, выполняемых в детском возрасте при неэффективности консервативной терапии, следует признать операцию Таннера–Баирова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов А.Е. Эндоскопические методы профилактики и лечения кровотечений портального генеза // Вестник хирургии. — 2001. — № 2. — С. 22–25.
2. Разумовский А.Ю., Рачков В.Е., Феоктистова Е.В. Кровотечение из варикозных вен пищевода у детей: современная тактика лечения // Анналы хир. гепатол. — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 86.
3. Binmoeeller K.F., Borsatto R. Vatiséal bleeding and portal hypertension // Endoscopy. — 2000. — V. 32, № 3. — P. 189–199.
4. Алиев М.М. Профилактика пищеводно-желудочных кровотечений у детей с портальной гипертензией // Анналы хир. гепатол. — 2000. — № 2. — С. 207.
5. Сенякович В.М., Лекманов А.У., Леонтьев А.Ф. Лечение острых пищеводно-желудочных кровотечений у детей с внепеченочной

блокадой портального кровотока // Вестник хирургии. — 1986. — № 8. — С. 80–84.

6. Millican W.J., Warren W.D., Henderson J.M. The timory prospective randomized trial: selective vesus nonselestive shunt to control vareceal bleeding // Ann. Surg. — 1985. — V. 201, № 6. — P. 721.

7. Щерцингер А.Г. Тактика при острых кровотечениях из варикознорасширенных вен пищевода и желудка // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 3. — С. 40–46.

8. Vlavianos P., Westaby D. Management of acute variseal haemorrhage // Europ. J. Gastroenterol. Hepat. — 2001. — V. 13. — P. 335–342.

Клиническое наблюдение

Ф.Ч. Шахтактинская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения сиропа цетиризина в лечении atopического дерматита у детей

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ЦЕТИРИЗИН В ФОРМЕ СИРОПА НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У 36 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 6 ЛЕТ. ПОКАЗАНО, ЧТО ВКЛЮЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДОСТИЖЕНИЕ БЫСТРОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА. ЦЕТИРИЗИН В ФОРМЕ СИРОПА ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ ДЕТЬМИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

124

Контактная информация:

Шахтактинская Фируза Чингизовна, научный сотрудник лаборатории разработки стандартов диагностики, лечения, диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. 8 (499) 134-03-92
Статья поступила 29.07.2008 г., принята к печати 14.08.2008 г.

Среди лекарственных препаратов для лечения atopического дерматита (АтД) у детей антигистаминные препараты являются обязательным компонентом терапии. При этом в качестве препаратов выбора рассматриваются антигистаминные препараты нового поколения, отличающиеся от препаратов старого поколения наличием противовоспалительной активности и отсутствием седативного действия [1–2].

Современные антигистаминные препараты представлены активными метаболитами (цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) и пролекарствами (лоратадин, эбастин). Среди современных антигистаминных препаратов, являющихся активными метаболитами, первым был создан цетиризин. Цетиризин является метаболитом гидроксизина (Атаракс). Более чем 15-летний клинический опыт применения цетиризина и множество экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали его высокую эффективность и безопасность. В нашей стране цетиризин зарегистрирован под 10-ю торговыми названиями, среди которых оригинальным является Зиртек (USB Fachim S.A., Швейцария), остальные — препаратами-дженериками [2–3].

В 2005 г. в России зарегистрирован препарат Зодак (Зентива, Чехия), активным веществом которого также является цетиризин. Препарат выпускается в трех формах: таблетки, капли и сироп.

В качестве вспомогательных веществ в сироп входят метилпарабен, пропиленпарабен, глицерол, пропиленгликоль, сорбинол жидкий, сахарин натрия, натрия ацетат, кислота уксусная ледяная, банановый ароматизатор, вода очищенная. Важно понимать, что банановый вкус и запах препарата обеспечивает ароматизатор, а не натуральный банановый экстракт. Поэтому проводить параллель между наличием аллергии на бананы и запретом на использование лекарственных средств с банановым ароматом не обосновано.

F.Ch. Shahtahtinskaya

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

Experience of cetirizine syrup application in the atopical eczema in children

THIS ARTICLE DEMONSTRATES THE RESULTS OF THE SCIENTIFIC RESEARCH, WHOSE PURPOSE WAS TO STUDY THE IMPACT OF CETIRIZINE SYRUP ON THE COURSE OF ATOPIC ECZEMA AMONG 36 CHILDREN (2–6 YEARS OLD). THE STUDY SHOWS THAT INTRODUCTION OF THE MEDICATION IN THE COMPLEX THERAPY OF ATOPIC ECZEMA IN CHILDREN PROVIDES A FAST CLINICAL EFFECT. CETIRIZINE SYRUP IS WELL TOLERATED BY THE CHILDREN.

KEY WORDS: ATOPIC ECZEMA, CHILDREN, TREATMENT.

Среди педиатров бытует мнение, что при применении препарата в форме сиропа чаще возникают аллергические реакции. В связи с этим в Санкт-Петербурге было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата цетиризина в форме сиропа у детей, страдающих АтД [4].

Проведено открытое несравнительное исследование, в которое включено 36 детей в возрасте от 2 до 6 лет, больных АтД. В работе участвовали детские аллергологи амбулаторных аллергокабинетов, имеющие опыт работы по специальности более 10 лет.

Вводный период составил 7 дней, во время которого разрешались к использованию только нестероидные наружные средства. В течение всего периода исследования и за 2 нед до него был запрещен прием любых антигистаминных препаратов, включая кетотифен, а также глюкокортикостероидов в любых формах.

Период исследования составил 4 недели и включал 3 визита: визит 0 (В0) — окончание вводного периода, визит 1 (В1) — через 14 дней, визит 2 (В2) — через 28 дней после В0. В период исследования к проводимой терапии был добавлен цетиризин в сиропе в дозе 5 мг один раз в сут, ежедневно, утром. В течение лечебного периода не разрешалось изменение наружной терапии.

Для контроля лечения болезни использовали дневники самооценки, которые вели родители пациентов, и формализованные истории болезни (ФИБ). В дневниках самооценки фиксировалась интенсивность зуда и нарушение сна из-за зуда кожи. Оценку тяжести зуда и нарушений сна проводили по шкале от 0 до 10 баллов, утром и вечером. В ФИБ врач на каждом визите фиксировал распространенность кожного процесса (А), интенсивность кожных проявлений (В). При оценке интенсивности кожного процесса учитывали наличие и выраженность (оценка по 4-балльной шкале от 0 до 3 баллов) эритемы, отека, папулезных высыпаний, корок, мокнутий, эксфолиаций, лихенификации и сухости кожи. Кроме того, в ФИБ фиксировали субъективные симптомы (С): нарушение сна и зуд кожи. Обобщающей оценкой состояния кожи на каждом визите являлся индекс SCORAD, рассчитывающийся по формуле $A/5 + 7B/2 + C(3)$ [5–6].

Значения SCORAD могут находиться в диапазоне от 0 (нет проявлений поражения кожи) до 103 баллов (максимально выраженные проявления АтД). Включение пациентов в исследование происходило при значении индекса SCORAD не менее 30 баллов в день окончания вводного периода. В результате проведенного отбора пациентов в группу вошли 36 детей с диагнозом АтД, верифицированным на основании критериев М. Hanifin, G. Rajka [4]. Из них 4 ребенка имели тяжелое течение АтД (индекс SCORAD > 60 баллов, площадь кожного поражения более 20% площади тела), у 32 детей АтД был средней степени тяжести (индекс SCORAD от 30 до 59 баллов, площадь кожных поражений менее 20% площади тела). Проявление АтД у всех детей было в форме нейродермита.

В течение вводного и лечебного периодов практически все дети, кроме 4-х, получали наружную терапию. Из них пимекролимус (1% крем) применяли у 23 детей, пиритион цинка — у 9 пациентов. Одновременно с наружными лекарственными средствами использовали средства ухода за кожей только 3 ребенка.

Все показатели для оценки симптомов АтД рассчитывали как средние в группе на день визита. В истории болезни фиксировали побочные явления, перенесенные болезни и прием препаратов, кроме исследуемого.

цетиризин

ЗОДАК

МИР БЕЗ АЛЛЕРГИИ



Атопический дерматит

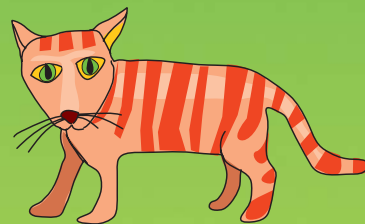
*Круглогодичный
аллергический ринит*

Поллиноз

Аллергический конъюнктивит

Крапивница

Отек Квинке



ZENTIVA

МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

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

Противопоказания указаны в инструкции

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

На правах рекламы.

Таблица. Изменение выраженности симптомов атопического дерматита на фоне лечения цетиризином

Показатели	Окончание вводного периода (В0)	Период лечения цетиризином		Динамика показателей	
		2-я нед В1	4-я нед В2	В2-В0	%
Индекс распространенности кожного процесса (А/5)	5,5	3,6	2,3*	-3,2	58,2
Индекс интенсивности кожного процесса (7В/2)	31,7	14,9	9,0*	-22,7	71,6
Индекс зуда кожи	5,4	2,7	0,7*	-4,7	87,0
Индекс нарушения сна	2,2	1,0	0,1*	-2,1	95,5
Индекс SCORAD А/5 + 7В/2 + С	44,8	23,6	12,9*	-31,9	71,2

Примечание:

* — $p < 0,05$, сравнение показателей вводного периода (В0) с показателями 4-й недели приема сиропа цетиризина.

Для статистического анализа полученных данных использовали t-критерий Стьюдента.

В таблице представлена динамика средних значений в баллах объективных (распространенность и интенсивность кожного процесса) и субъективных симптомов (индексы зуда и нарушения сна), а также обобщающая оценка состояния кожи — индекс SCORAD в течение всего периода наблюдения.

На фоне проводимой терапии, включавшей соблюдение гипоаллергенной диеты и применение нестероидных наружных средств, к началу лечения цетиризином индекс зуда и индекс SCORAD составили 5,4 и 44,8 баллов соответственно. К концу второй недели лечения цетиризином индекс зуда уменьшился в 2 раза и составил 2,7 балла, а значение индекса SCORAD — почти в 2 раза и составил 23,6 баллов. Однако эти различия были статистически недостоверны. Все остальные показатели также имели положительную динамику к концу второй недели лечения.

После завершения 4-недельного курса лечения цетиризином все показатели существенно (статистически достоверно) снизились. Индекс распространенности кожного процесса уменьшился на 58,2% и составил 2,3 балла по сравнению с 5,5 баллами до начала лечения. Индекс интенсивности кожного процесса уменьшился на 71,6% и составил 9,0 баллов по сравнению с 31,7 баллами до начала лечения.

Одним из убедительных доказательств высокой клинической эффективности препарата при АтД у детей яви-

лась быстрая динамика уменьшения кожного зуда и улучшение сна.

Интенсивность зуда уменьшилась на 87,0% и составила 0,7 балла против 5,4 баллов до лечения. Качество сна улучшилось на 95,5%, составив 0,1 балла по сравнению с 2,2 до начала лечения. Сон нормализовался по мере уменьшения зуда.

Индекс SCORAD уменьшился на 71,2% к концу 4-недельного курса лечения цетиризином и составил 12,9 баллов по сравнению с 44,8 баллами в начале лечения.

Таким образом, 4-недельный курс лечения сиропом цетиризина детей с АтД в возрасте от 2 до 6 лет позволил достичь существенного клинического улучшения. Переносимость препарата была хорошей. Побочных явлений, связанных с приемом цетиризина, не зарегистрировано.

На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что применение цетиризина является эффективным методом лечения атопического дерматита у детей и позволяет у большинства больных достичь ремиссии болезни. Включение цетиризина в форме сиропа в комплексную терапию АтД у детей первых лет жизни обеспечивает достижение быстрого клинического эффекта, в первую очередь, за счет уменьшения зуда, экскориаций, эритемы и папулезных элементов. Препарат Зодак в форме сиропа (Зентива, Чехия) хорошо переносится пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». — М., 2000.
2. Hoare C., Li Nan POA., Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema // Health. Technol. Assess. — 2000. — № 7. — P. 25–180.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 11000 «РЛС», 2004.
4. Макарова И.В., Аракелян Р.Н. и соавт. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 81–83.
5. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD — объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 39–43.
6. Hanifin M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta. Dermatol. Venerol (Stockh). — 1980. — № 11. — P. 146–148.

Информация Союза педиатров России

От редакции:

Представляем вашему вниманию доклад президента Ассоциации педиатров Сербии профессора Милоша Баничевича, сделанный на Конгрессе «EUROPAEDIATRICS 2008» в Стамбуле.

М. Баничевич

Ассоциация педиатров Сербии

Медицинская помощь детям и подросткам в Сербии

Современная педиатрия, то есть эффективная помощь детям и подросткам, сформировалась в странах Европы в середине XX века благодаря внедрению вакцинации против наиболее важных инфекционных заболеваний, рациональной антимикробной терапии и других современных педиатрических методов. Значительное снижение прежде высоких показателей материнской, неонатальной и младенческой смертности отметило начало эпидемиологического перехода среди населения Европы (изменение структуры основных причин заболеваемости и смертности среди детей и взрослых, увеличение средней продолжительности жизни, повышение частоты хронических неинфекционных заболеваний).

Непредвиденным, но очень важным эффектом снижения детской смертности стало появление у родителей уверенности в том, что их новорожденный ребенок не умрет в раннем возрасте, что сделало социально приемлемой низкую репродуктивность (малое количество детей в семье). Изменение образа жизни (ориентированность культуры на прагматические ценности) и, в особенности, широкое использование современных (гормональных) средств контрацепции в странах Западной Европы, начиная с 1960-х гг., привели к изменению фертильности в популяции и возникновению непрерывного снижения показателей рождаемости.

После Второй мировой войны в Республике Сербия (бывшая Социалистическая Федеративная Республика Югославии) была организована централизованная система медицинской помощи населению, базировавшаяся на государственных услугах в секторе здравоохранения и финансирувавшаяся из средств обязательного медицин-

ского страхования, выплачиваемых трудящимися и работодателями. Медицинская помощь детям и подросткам характеризовалась всеобщим охватом детского населения (до 18 лет), была бесплатной и имела трехуровневую организацию. Первичный уровень был представлен дошкольными и школьными амбулаториями, организованными в учреждениях здравоохранения каждого муниципального образования; профилактические и лечебные мероприятия в них проводили врачи-педиатры. В организационном и методическом плане медицинская помощь детскому и подростковому населению была частью системы здравоохранения матери и ребенка. Благодаря организованной системе медицинской помощи, а также успешному сотрудничеству с ЮНИСЕФ и ВОЗ эпидемиологический переход в данной популяции в 1950–1990 гг. завершился, причем были достигнуты прекрасные результаты по контролю наиболее значимых причин заболеваемости и смертности младенцев и детей до 5-летнего возраста, сопоставимые с таковыми в развитых странах (табл. 1 и 2). Изменение фертильности среди населения Сербии, то есть значительное уменьшение ранее высоких и очень высоких показателей общей фертильности, характерных для балканских стран (1953 г.: автономный край Воеводина — 2,55; Центральная Сербия — 2,84; автономный край Косово и Метохия — 6,70), закончилось в тот же период (1991 г.: автономный край Воеводина — 1,72, Центральная Сербия — 1,73, автономный край Косово и Метохия — 3,51).

В конце XX века эпидемиологический переход среди детского населения завершился благодаря достигнутым результатам в контроле наиболее важных причин заболе-

127

Таблица 1. Младенческая смертность в Республике Сербия в 1950–1990 гг. (данные Национального института статистики)

	1950 г.	1960 г.	1970 г.	1980 г.	1990 г.
Автономный край Воеводина	145,1‰	73,4‰	35,7‰	19,1‰	14,1‰
Центральная Сербия	101,7‰	68,7‰	39,9‰	23,5‰	17,2‰
Автономный край Косово и Метохия	141,3‰	132,5‰	96,3‰	57,7‰	34,4‰
Республика Сербия	118,1‰	86,2‰	56,3‰	33,9‰	23,2‰

Примечание:

Общая численность населения: 1950 г. — 6 734 000, 1990 г. — 9 923 000 человек.

Таблица 2. Младенческая смертность среди этнических групп в Израиле в 1950–1990 гг. [Katz M. Infant Mortality Rate in Israel: an overview // International Child Health: A Digest of Current Information. — 1995. — 6 (2). — P. 57–62]

	1950 г.	1960 г.	1970 г.	1980 г.	1990 г.
Евреи	45,6‰	27,2‰	18,9‰	12,1‰	7,1‰
Не евреи	67,4‰	49,2‰	41,0‰	24,4‰	15,0‰

ваемости и смертности младенцев и детей до 5-летнего возраста. Последующее развитие узких педиатрических специальностей, а также внедрение сложного и дорогостоящего медицинского оборудования сосредоточило внимание европейской педиатрии на редких врожденных и наследственных заболеваниях новорожденных и детей раннего возраста. Стремление уменьшить неонатальную и младенческую смертность, обусловленную этими нарушениями, до биологического минимума обусловило появление множества медицинских, экономических и этических проблем. В то же время в структуре педиатрических заболеваемости и смертности в европейских странах все большее значения стали приобретать различные формы «новых заболеваний»: нарушения полового и репродуктивного здоровья, травмы и насилие, злоупотребление психотропными веществами, эпидемия ожирения и т.д. В ответ на эти новые потребности, а также с учетом нерешенных проблем здравоохранения прошлого Региональное европейское отделение ВОЗ подготовило ряд важных стратегических документов: Европейскую стратегию по здоровью и развитию детей и подростков (European strategy for child and adolescent health and development; 2005), Европейскую хартию по борьбе с ожирением (European charter on counteracting obesity; 2006) и др. Несмотря на высокий профессиональный уровень, эти документы, по нашему мнению, упускают важные причины «новых заболеваний» и не предлагают адекватных и эффективных решений новых проблем. В частности, в отличие от эпидемиологических условий середины XX века, когда главными причинами заболеваемости и смертности младенцев и детей до 5-летнего возраста были биологические агенты, важнейший фактор современных «новых заболеваний» — отрицательное влияние семейной и социальной среды, причем дети и подростки представляются идеальным объектом для воздействия негативных тенденций современности. Кроме того, стратегии Регионального европейского отделения ВОЗ не обращают достаточного внимания на последствия непрерывного снижения показателей общей фертильности — феномен, кардинальным образом влияющий на будущее европейской педиатрии, как и всей европейской культуры. Фертильность в европейской популяции в начале XXI века даже не обеспечивает простую смену поколений ни в одной из европейских стран (табл. 3). Генеральная Ассамблея UNEPSA (Союза национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций) приняла 28 сентября 2006 г. в Риме «Обращение от имени детей и подростков в Европе». В этом документе подчеркивается опасность снижения рождаемости и старения популяции так же, как и неблагоприятные перспективы для европейского общества, не считающего необходимым инвестиции в здоровье и развитие детей. К несчастью, процесс глобализации, отражающий интересы транснациональных корпораций, навязывает человечеству тоталитарную идеологию свободного рынка, рассматривающую

в качестве всемогущего божества прибыль и игнорирующую социальные и этические нормы, национальные интересы; в этом свете декларация «интегрированного социального развития и здоровья как ключевой политической цели» представляется всего лишь красивой мечтой.

Система здравоохранения в Сербии, в особенности медицинская помощь детям и подросткам, в течение последнего десятилетия XX и в начале XXI века подверглась тяжелейшим испытаниям: трагическое уничтожение Социалистической Федеративной Республики Югославия, при котором на территории Республики Сербия более 900 тыс. человек стали беженцами и вынужденными переселенцами (среди них 200 тыс. детей 0–18 лет), длительные (1992–2005) санкции, наложенные на Сербию, значительное снижение валового национального продукта и дохода на душу населения, агрессия НАТО в 1999 г., приватизация и закрытие многих банков, фабрик и предприятий, ставшие главной причиной колоссального увеличения уровня безработицы (20%) с 2000 г., и, наконец, оккупация части территории Сербии в 2008 г.

Благодаря основным особенностям здравоохранения и страховой системы в нашей стране (универсальный охват, солидарность и т.д.), решениям политиков о приоритетности финансирования медицинской помощи детям, подросткам и женщинам детородного возраста, а также профессионализму и энтузиазму педиатров и других работников системы здравоохранения удалось максимально защитить здоровье этих уязвимых групп населения. Смертность у детей до 5-летнего возраста снижалась даже в течение самого тяжелого последнего десятилетия XX века, за исключением 1993 г., когда было зарегистрировано транзитное увеличение данного показателя

Дети и подростки из семей беженцев и вынужденных переселенцев независимо от их этнического происхождения или религиозных убеждений были уравниены в правах на получение медицинской помощи с коренным населением, согласно Закону о медицинской помощи (статьи 11, 238, 239) и Акту о медицинском страховании (статья 22) Республики Сербия. Статья 25 Закона о медицинской помощи содержит один из ключевых параграфов Конвенции по правам ребенка ООН: «каждый ребенок до 18-летнего возраста имеет право на получение максимально совершенной медицинской помощи». Положение этой статьи закона строго соблюдают на практике. Некоторые международные организации здравоохранения предлагают провести приватизацию сектора здравоохранения и вывести педиатров из первичного звена медицинской помощи детям и подросткам, заменив их на так называемых семейных врачей, оправдывая это предложением потребностью в модернизации системы здравоохранения (в прочих отношениях действительно необходимой). Мы считаем такие предложения о «реформе» системы здравоохранения в Сербии как профессионально и этически безответственное поведение.

Таблица 3. Показатель общей фертильности в странах Европы в 1991 и 2004 гг. [12]

Страна	1991 г.	2004 г.
Страны переходного периода		
Албания	2,83	1,99
Беларусь	1,79	1,20
Босния и Герцеговина	1,65	1,23
Болгария	1,66	1,29
Хорватия	1,55	1,35
Чешская Республика	1,86	1,22
Эстония	1,79	1,46
Венгрия	1,88	1,28
Латвия	1,86	1,24
Литва	2,01	1,26
Македония	2,07	1,52
Молдова	2,28	1,25
Черногория	2,05	1,71
Польша	2,06	1,23
Румыния	1,58	1,29
Российская Федерация	1,75	1,33
Сербия	1,73	1,57
Республика Словакия	2,04	1,24
Словения	1,42	1,25
Украина	1,81	1,22
Южная Европа		
Греция	1,38	1,29
Италия	1,31	1,33
Мальта	2,00	1,37
Португалия	1,57	1,40
Испания	1,33	1,32
Западная Европа		
Австрия	1,51	1,42
Бельгия	1,66	1,64
Франция	1,72	1,91
Германия	1,33	1,36
Ирландия	2,08	1,93
Люксембург	1,60	1,69
Нидерланды	1,61	1,73
Швейцария	1,58	1,42
Великобритания	1,82	1,76
Северная Европа		
Дания	1,68	1,73
Финляндия	1,79	1,80
Исландия	2,11	2,04
Норвегия	1,91	1,83
Швеция	2,11	1,75

В соответствии с исследованием, проведенным Белградским отделением ЮНИСЕФ в 2001 г., принимавшим непосредственное участие в оказании медицинской помощи детям и, таким образом, являющимся надежным свидетелем в этот период: «...результаты удивительны в свете длительного кризиса последнего десятилетия, оказавшего разрушительные эффекты на страну. Они, несомненно, отражают приоритетные инвестиции в здравоохранение, образование и адекватное питание беременных, относительно низкое количество рождений и хороший охват пренатальной, перинатальной и постнатальной медицинской помощью, а также относительно высокий уровень социально-экономического развития страны, достигнутый до 1990 г.».

Касательно результатов исследования ЮНИСЕФ, необходимо подчеркнуть, что ключевые профилактические педиатрические программы были сохранены, что обеспечило дальнейшее снижение младенческой смертности; эпидемий каких-либо предотвратимых инфекционных заболеваний в этот период зарегистрировано не было. Показатель общей фертильности также снизился (табл. 4). Педиатры в Сербии в настоящее время сталкиваются как с проблемой «новых заболеваний» у детей, с одной стороны, и пугающими последствиями депопуляции, то есть уменьшением рождаемости и старением населения, с другой стороны. Ассоциация педиатров Сербии, в сотрудничестве с Министерством здравоохранения, ЮНИСЕФ, Белградским отделением ВОЗ и другими партнерами пытается найти адекватные решения этих новых проблем. Мы полагаем, что основные цели и направления дальнейшего развития педиатрии в нашей стране следующие.

♦ Сохранение системы педиатрической помощи детям и подросткам с большей функциональной интеграцией в трехуровневую систему здравоохранения и проведением необходимых мероприятий по модернизации с учетом демографических и эпидемиологических изменений и появлением новых диагностических и лечебных технологий.

♦ Пересмотр доктрины медицинской помощи женщинам и детям, укрепление сотрудничества между гинекологами, акушерами и педиатрами, что представляется особенно важным с учетом того, что относительно высокая младенческая смертность в существенной степени обусловлена перинатальными факторами.

♦ Уменьшение недопустимо высоких показателей младенческой смертности и смертности среди детей до 5-летнего возраста в маргинальных популяциях (особенно среди цыган), для чего необходимо активное внедрение профилактических мероприятий в местных сообществах.

♦ Внедрение новых профилактических мероприятий с доказанной эффективностью в дошкольные и школьные амбулатории учреждений здравоохранения (расширение консультативной помощи узких специалистов, открытие дневных стационаров для сокращения потребности в дорогостоящей стационарной помощи на вторичном и третичном уровне и т.д.).

♦ Обновление программ до- и постдипломного образования с акцентом на социальных аспектах педиатрии и приобретении практических навыков; обязательное участие педиатров в различных формах непрерывного медицинского образования (симпозиумы, семинары и т.д.).

♦ Активное участие педиатров в постулировании в индивидуальном и общественном сознании значимости семейной жизни, отношений между поколениями, рождением ребенка и т.д.

Таблица 4. Младенческая смертность (МС) и показатель общей фертильности (ПОФ) в Республике Сербия в 2000 и 2005 гг. (данные Национального института статистики)

Районы Сербии	2000 г.		2005 г.	
	МС	ПОФ	МС	ПОФ
Автономный край Воеводина	10,5‰	1,38	7,0‰	1,41
Центральная Сербия	10,7‰	1,51	8,4‰	1,47

Педиатры Сербии, несмотря на все прошлые и настоящие несчастья, все еще сохраняют веру в справедливые и гуманные международные отношения, которые являются абсолютно необходимой предпосылкой для улучшения здоровья и медицинской помощи детям и подросткам в Европе. Такие отношения должны основываться на следующих основных постулатах.

- ◆ Уважение общечеловеческих этических принципов.
- ◆ Установление и поощрение гуманных и достойных отношений между мужчиной и женщиной как предпосыл-

ки для формирования семьи, рождения и воспитания ребенка.

- ◆ Регулирование индивидуальных свобод и прав с учетом обязанностей и ответственности по отношению к семье и обществу в целом.
- ◆ Достижение гармонии между потребностями общества в научно-техническом развитии и сохранением природы, иначе говоря, восстановление гармоничного отношения между человеком и природой — колыбелью человечества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. An Appeal on Behalf of Children and Adolescents in Europe. General Assembly of the UNEPSA, Rome, 28. September 2006.
2. Asvall J.E. Editorial; WHO/EURO, Health Catalyst, № 3,2, Bruxeless, May, 1998.
3. Banicevic M. Population decline and pediatricians. Annual Meeting of Pediatric Association of Serbia and Montenegro, Herceg Novi, Montenegro, 6–10 June, 2005.
4. Bloom D.E., Canning D. Europe's looming population bust // Entre Nous. — 2006. — № 63. — P. 1415.
5. Botev N. Is Europe trapped in by low fertility? // Entre Nous. — 2006. — № 63. — P. 4–7.
6. Chamie J. Low fertility: can governments make a difference? Annual Meeting Population Association of America (PAA), Boston, Massachusetts, 2 April 2004.
7. European Strategy for Child and Adolescent Health and Development. WHO Regional Office for Europe, 2005.
8. Health Insurance Act, Official Gazette of the Republic of Serbia, 107/2005.
9. Law on Health Care, Official Gazette of the Republic of Serbia, 107/2005.
10. Lee R. Demographic change, welfare and intergenerational transfers: A global overview. Rome: Rencontres Sauvy, 2002.
11. Lutz W. Determinants of low fertility and ageing prospects in Europe. In: Family issues between gender and generations, Seminar report, European Observatory on Family Matters, 49–73. Edited by Sylvia Trnka, Vienna, May 1999.
12. Penev G. Natural Population Movements in Serbia and Montenegro, 1991–2004 // Survey Serbia and Montenegro (Belgrade). — 2006. — V. XLVII. — P. 3–28.
13. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary / edited by Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein, World Health Organisation, 2007.
14. The Convention on the Right of the Child, UN, General Assembly, 1989.
15. The Millenium Development Goals in the WHO European Region: Health systems and health of mothers and children — lessons learned, Regional Committee for Europe, Fifty seventh session, Belgrade, Serbia, 17–20 September 2007.
16. Van de Kaa D. Europe and its Population: The long view. In: van de Kaa D. et all. (eds.). European Populations: Unity in Diversity. Kluver Academic Publishers, The Netherlands, 1999.

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 смотри в инструкции по медицинскому применению. **Побочные явления:** большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи и отмечаются редко или очень редко – желудочно-кишечные расстройства, в т.ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови. Нежелательные явления, свойственные всем цефалоспорином – суперинфекция, аллергические реакции, выраженные диарея и колит, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения, дисфункция почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение, повышение уровня билирубина в плазме крови, положительная проба Кумбса, глюкозурия, кетонурия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз. Примерно у 5% больных с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реактивность на цефалоспорины.

Шеринг-Плау Централ Ист АГ

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

Для медицинских специалистов
SP-PR-CED-01-01/08

Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», VI Форум «Дети и лекарства» и II Форум «Питание и здоровье детей» 16–17 сентября 2008 г., Иваново

Впервые Научно-практическая конференция Союза педиатров России прошла не в Москве, а в Центральном федеральном округе — в Иваново. И это было не единственное «впервые».

Основные темы конференции — лекарственное обеспечение в реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье», правовые аспекты лекарственного обеспечения детского населения и проведения клинических исследований лекарственных средств у детей в России, повышение квалификации педиатров по вопросам рациональной фармакотерапии и детской диетологии, выход в свет Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств и Национальной программы вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.

Открытие конференции состоялось в Ивановском государственном театральном комплексе. После выступления детских коллективов председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАМН А.А. Баранов приветствовал делегатов и гостей конференции и объявил о начале ее работы. Были зачитаны обращения к собравшимся Полномочного представителя Президента России в ЦФО Г.С. Полтавченко и заместителя министра здравоохранения и социального развития РФ В.И. Скворцовой, в которых особое внимание уделялось важности проведения подобных мероприятий в регионах. Подтверждением значимости и масштабов деятельности профессиональной ассоциации детских врачей стал фильм об итогах работы Союза педиатров России.

Директор Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития РФ В.И. Широкова рассказала об основных направлениях нового курса министерства.

Первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Госдуме РФ Т.В. Яковлева очень подробно осветила статьи Федерального бюджета на 2008–2011 годы, затрагивающие здравоохранение и образование, сообщила о подготовленных и принятых Государственной Думой РФ законах, касающихся охраны здоровья граждан, а также об инициативах партии «Единая Россия», направленных на сохранение и улучшение состояния здоровья россиян.

Заместитель председателя Правительства Ивановской области О.А. Хасбулатова поделилась проблемами и достижениями в сфере здравоохранения своего региона.

На Пленарном заседании прозвучали два очень интересных научных доклада — «Современные проблемы педиат-

рической фармакологии» (проф. Л.С. Намазова, заместитель директора по науке Научного центра здоровья детей РАМН) и «Школьное питание: проблемы и пути решения» (проф. А.К. Батурин, заместитель директора по науке НИИ питания РАМН).

Завершилось заседание сюрпризом — фильмом о прошедшем в июне этого года в Стамбуле (Турция) 3-м Европейском конгрессе педиатров — EUROPAEDIATRICS-2008, в котором впервые именно делегация Союза педиатров России, состоявшая из 250 человек, была самой представительной; многие участники конференции «Фармакотерапия и диетология» увидели себя на экране.

В конце Пленарного заседания прозвучал «Гимн Союза педиатров России» (авторы М. Галактионова, С. Пучинин).

Научная часть конференции прошла в аудиториях Ивановской государственной медицинской академии (ректор — профессор, д.м.н. Р.Р. Шиляев).

На этот раз кроме 29 научных **симпозиумов**, на которых прозвучало 103 научных доклада, делегаты конференции приняли участие в **1 круглом столе, 3 клинических разборах больных, прослушали 3 лекции** («Питание больного ребенка первого года жизни» — проф. Ю.Г. Мухина, зав. кафедрой детских болезней № 2 РГМУ и «Респираторные инфекции у детей» — проф. В.К. Таточенко, Научный центр здоровья детей РАМН, а также «Прикорм: современный взгляд на сроки и последовательность введения, новые возможности продуктов» — проф. Е.Ф. Лукушкина, зав. кафедрой педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии).

Особый интерес вызвал впервые проведенный в Иваново **мастер-класс по детской хирургии** (проф. И.В. Киргизов, проф. С.Н. Зоркин, д.м.н. С.М. Шарков, д.м.н. С.П. Яцык, Научный центр здоровья детей РАМН, проф. Б.Г. Сафронов, ИГМА).

Всего же за два дня работы в различных заседаниях, проходивших одновременно в 5 залах, приняли участие около **1000** детских врачей.

По результатам посещения тематических заседаний были выданы сертификаты слушателям **школ**:

- школа педиатра и организатора здравоохранения — 128;
- школа детского аллерголога-иммунолога — 175;
- школа специалиста по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях — 64;
- школа детского хирурга — 64.

Традиционный **Конкурс молодых ученых** был представлен работами 20 специалистов из 13 городов, обследо-

вавших результаты своих научных разработок. Председатель Конкурсной комиссии проф. Л.С. Намазова обратила внимание участников конференции, что впервые были широко представлены результаты научных работ студентов, более того, часто они превосходили работы более опытных коллег. По итогам оценки присланных молодыми авторами тезисных сообщений, стендовых докладов, изложения авторской точки зрения конкурсная комиссия решила наградить не 3, как обычно, а 6 человек.

1 место поделили Е.А. Игнатьев, студент, и Бабанов Д.В., клинический ординатор, (г. Иваново) за работу «Способ дифференциальной диагностики перитонеального синдрома у детей».

2 место заняла П.В. Маслова, студентка, (г. Иваново) за работу «Профилактика хронических заболеваний психосоматического генеза у подростков в образовательных учреждениях».

Учитывая, что было много по-настоящему интересных работ, председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАМН А.А. Баранов принял решение о присуждении **трех** третьих премий. Их получили:

3 место — Е.С. Карамова (г. Чебоксары) — «Особенности заболеваемости детей в зависимости от массо-ростовых показателей при рождении».

3 место — А.И. Нежкина, студентка (г. Иваново) — «Здоровье учителя как фактор сохранения здоровья ученика».

3 место — Ю.А. Селиверстов, студент (г. Иваново) — «Синдром Гольца: случай из практики».

Хочется особо отметить: то, что авторы 4 работ-лауреатов из 5 — учащиеся ИГМА — не дань гостеприимству Ивановской государственной медицинской академии, а подтверждение высокого уровня научной работы в этом учреждении и мастерства педагогов, готовящих достойную смену.

На закрытии конференции выступил хор-капелла мальчиков и юношей под руководством А.М. Жуковского (г. Иваново).

Союз педиатров России с целью поддержки всех детских врачей, заинтересованных в непрерывном образовании и профессиональном росте, предоставил возможность всем участникам конференции бесплатно получить последние номера своих журналов («Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология») за 2008 год.

Информационные материалы, а также призы и подарки победителям различных лотерей и конкурсов были предоставлены участниками проходящей одновременно с конференцией 9-й Медицинской специализированной выставки «Охрана здоровья детей — новые технологии — 2008».

Успешное проведение Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в Иваново стало своеобразным подарком к предстоящему юбилею ректора Ивановской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Рудольфа Ростиславовича Шилева.



Торжественное открытие Научно-практической конференции



Представление постерного доклада



Награждение победителей конкурса молодых ученых

Краткие сообщения

Н.А. Морозова, А.С. Никулина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения витаминного комплекса в организованном коллективе

134

Витамины — незаменимые вещества, необходимые для нормальной жизнедеятельности живого организма. Это биологические катализаторы химических реакций, протекающих в живой клетке. Витамины попадают в организм человека, в основном, с пищевыми продуктами. Несмотря на кажущееся обилие и разнообразие продуктов питания, человек и в XXI веке продолжает страдать от поливитаминовой недостаточности. Гиповитаминоз развивается по многим причинам: неполноценное, плохо сбалансированное питание, плохая экология, отсутствие необходимого контроля за качеством выпускаемой и выращиваемой продукции [1]. В результате пищевые продукты, овощи и фрукты могут не иметь ожидаемый набор витаминов и минералов. А наличие различных добавок в нашей пище часто не только не полезно, но и может иметь негативные для здоровья последствия. При гиповитаминозе снижаются общая работоспособность, общий тонус организма и его устойчивость к перегрузкам, в частности, к сезонным инфекционным болезням. В итоге все это суммарно ухудшает качество жизни.

К группе риска по развитию гиповитаминоза можно отнести следующие категории детей:

- дети дошкольного, школьного возраста, подростки;
- дети, страдающие хроническими болезнями или перенесшие острые бактериально-вирусные инфекции;
- дети, имеющие повышенные физические и умственные нагрузки;
- дети, проживающие в семьях с низким социально-экономическим уровнем.

Для нормальной жизнедеятельности организма человека необходимы следующие витамины: B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, C, A, D, E, K, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин, а также минералы — Fe, Ca, K, Mg, Se, йод.

За десятки лет витаминные препараты претерпели в своем составе значительные изменения. Препараты первого поколения включали от одного до четырех витаминов. В комплекс препаратов второго поколения были включены не только расширенный спектр витаминов, но и минеральные комплексы. Препараты третьего поколения кроме витаминов, микро- и макроэлементов содержат еще и пробиотики. Витаминные комплексы последнего поколения — это соединения, гармонично сбалансированные между собой. Такое объединение компонентов возможно благодаря использованию инновационных технологий, которые позволяют сохранить эффективность всех компонентов (витаминов, минералов и пробиотиков), а также избежать их инактивации в процессе взаимодействия. Всем этим требованиям соответствует витаминный препарат «Мульти-табс».

В настоящее время создано около 20 различных комплексов этой группы. Среди них — и витаминный комплекс «Мульти-табс Иммуно Кидс», который включает в себя жизненно необходимые витамины (A, D, E, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, K), никотинамид, пантотеновую кислоту, фолиевую кислоту, биотин; минералы (железо, цинк, марганец, хром, селен, йод) и комплекс пробиотических бактерий (*Lactobacillus GG*). Рационально сбалансированная комбинация всех перечисленных компонентов способствует укреплению иммунитета, увеличению адаптационных возможностей организма в период повышенных умственных и физических нагрузок. Существенным иммуномодулирующим эффектом обладают входящие в комплекс витамины A, D, C, B₁, B₁₂. Молочная кислота, являющаяся конечным продуктом метаболизма комплекса пробиотических бактерий, сни-

N.A. Morozova, A.S. Nikulina

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

Experience of vitamin's complex administration in organized community

жает pH слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь, способствует лучшему усвоению перечисленных витаминов.

Хорошо известно, насколько высок процент часто болеющих детей, детей с ослабленным иммунитетом. 90% всех болезней детского возраста приходится на инфекции верхних дыхательных путей. Особенно это актуально для больших организованных коллективов, где опасность быстрого распространения вирусных «простудных» болезней очень высока [2–5]. Целью нашей работы было определение влияния этого витаминного комплекса на состояние здоровья детей одной из московских школ.

В программу было включено 78 детей, учащихся 1–4-х классов. Было выделено две группы испытуемых. Первая, или основная, группа включала в себя 49 человек. Эти дети после первичного обследования в течение месяца получали «Мульти-табс Иммуно Кидс» по одной жевательной таблетке один раз в день. Препарат назначался в условиях медицинского кабинета школы под контролем ответственного за исследования. Вторая (контрольная) группа составила 29 человек, не получавших этот препарат. Для определения степени изменения носоглотки был выбран визуальный осмотр всех детей. В качестве критериев оценки изменений в носоглотке были выбраны следующие симптомы:

- рыхлый зев;
- краевая гиперемия дужек;
- зернистость задней стенки глотки;
- гипертрофия миндалин I ст.;
- гипертрофия миндалин II ст.;
- пальпация лимфоузлов (до одного см);
- зев не изменен;
- миндалины не увеличены.

Все дети 1-й и 2-й групп были осмотрены дважды: до начала приема препарата и через месяц, т.е. после окончания курса. К осмотру были привлечены педиатр и ЛОР-врач.

В процессе испытания были получены следующие результаты (рис. 1–2).

И в первой, и во второй группах при первичном осмотре у всех детей в той или иной комбинации была выявлена симптоматика, свидетельствующая о нестабильном состоянии ЛОР-органов. Так, рыхлый зев (1) был выявлен у 46 (93,3%) детей основной группы и у 25 (82,2%) контрольной; краевая гиперемия дужек (2) соответственно у 31 (63,3%) и у 17 (58,6%) пациентов; увеличение миндалин (4) I степени у 35 (71,4%) детей первой группы и 13 (44,8%) — второй группы и т.д. (рис. 1–2). После приема препарата в течение 1 мес у школьников 1-й группы вся симптоматика заметно уменьшилась, что наглядно отражено на рис. 1. При осмотре учеников второй группы



На пользу здоровья,
Multi-tabs
в основе достижений

Крепкий иммунитет и хорошее настроение для детей и взрослых!

Микробы и вирусы повсюду, особенно в холодное время года. Новый Мульти-табс® Иммуно способствует укреплению иммунитета и защите от простуд. Для лучшего эффекта витамины, минералы и Лактобактерии GG действуют вместе.

Малиново-клубничный вкус Мульти-табс® Иммуно Кидс наверняка понравится вашим малышам. А для детей старше 12 лет и взрослых создан Мульти-табс® Иммуно Плюс.

Подробности на www.multi-tabs.ru.

Комплексный эффект для укрепления иммунитета

Благодаря оригинальной технологии производства, в таблетке Мульти-табс® Иммуно соединились важные для здоровья компоненты.

Лактобактерии GG усиливают полезные свойства витаминов и минералов, укрепляют защитные силы организма и препятствуют развитию дисбактериоза.

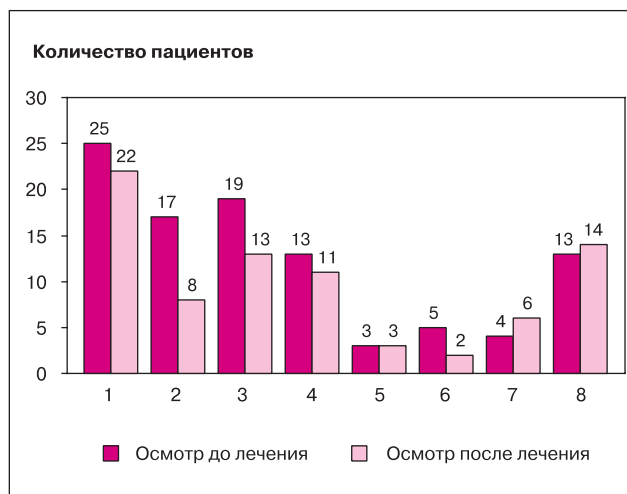
Перед употреблением рекомендуется ознакомиться с этикеточной надписью и информационным вкладышем по применению комплексов Мульти-табс® Иммуно Кидс и Мульти-табс® Иммуно Плюс

Рис. 1. Динамика симптомов изменений носоглотки в основной группе детей до и после лечения



Примечание:
цифры под столбцами соответствуют номеру критерия, приведенного в тексте.

Рис. 2. Динамика симптомов изменений носоглотки в контрольной группе (не получавшей лечения)



Примечание:
цифры под столбцами соответствуют номеру критерия, приведенного в тексте.

через 1 мес эти результаты были не столь значительны (рис. 2). Обращает на себя внимание отсутствие каких-либо изменений со стороны 5-го признака (гипертрофия миндалин до II степени). Связано это с тем, что подобные изменения требуют более интенсивных методов лечения (местное лечение, физиотерапия). Витаминные комплексы в этих случаях включаются в схему лечения как дополнительные препараты.

Анализируя приведенные выше результаты повторного осмотра как основной, так и контрольной группы, можно говорить о существенном положительном влиянии

данного витаминного комплекса на улучшение состояния носоглотки и, в целом, на здоровье учащихся.

Таким образом, витаминный комплекс «Мульти-табс Иммуно Кидс» может быть предложен в качестве препарата для профилактики частых респираторных инфекций среди детей организованных коллективов как самостоятельно, так и в составе профилактических схем. Препарат назначается курсом 1–2 месяца по 1 таблетке в день в период повышенной эпидемической опасности, а также после перенесенных ОРВИ в период реконвалесценции, после приема антибиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К., Дорохова Н.Ф., Шмакова С.Г. Экологические факторы и болезни органов дыхания у детей. Экология и здоровье детей / Под ред. Студеникина М.Я., Ефимовой А.А. — М.: Медицина, 1998. — С. 247–272.
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — С. 45.
3. Маркова Т.П., Чувырев Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 3. — С. 125–127.
4. Прудков А.И., Колпащикова Г.И., Савинова Т.Л. и др. Пути снижения заболеваемости острыми респираторными инфекциями в крупном промышленном городе // Детские инфекции. — 2003. — № 4. — С. 56–59.
5. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Consilium medicum. Педиатрия. — 2004. — Приложение № 2. — С. 3–10.

Краткие сообщения

И.А. Громов, Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные технологии производства витаминно-минеральных комплексов

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СВЕДЕНИЯ О ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ, МЕРОПРИЯТИЯХ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ НЕ ТОЛЬКО ВЫСОКОГО КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ, НО И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛА И ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ, ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА.

Контактная информация:

Громов Иван Александрович,
кандидат медицинских наук,
врач-аллерголог отдела
стационарозамещающих технологий
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 967-14-12
Статья поступила 05.02.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

В ряде предыдущих статей мы немало писали о пользе веществ органического происхождения, поступающих в организм, к которым относятся макронутриенты (белки, жиры, углеводы) и микронутриенты (витамины и минералы), требующиеся в микродозах для нормальной жизнедеятельности организма.

В данной статье хотелось бы остановиться на технологии производства витаминно-минеральных комплексов на примере завода «Нотол» компании KRKA.

В основу проекта этого завода были положены требования надлежащей производственной практики (GMP — Good Manufactured Practice) и стандарты по системе безопасности и управлению окружающей средой, а в ходе его строительства использовались наиболее современные материалы и технологии. Завод, получивший название «Нотол», площадью более 23,124 м² был построен в течение 3-х лет и сдан в эксплуатацию в 2001 г. Это крупнейшая инвестиция в истории компании в производство готовых фармацевтических изделий. Речь идет о новой философии производства, благодаря которой были достигнуты поставленные цели:

- увеличение производственных мощностей;
- достижение оптимальной гибкости производства, осуществляющегося в полностью отделенных от технических помещений «производственных островках»;

137

I.A. Gromov, R.M. Torshkhoyeva

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

Modern technologies of vitamin and mineral complexes production

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE INFORMATION ON THE TECHNOLOGY OF THE VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES PRODUCTION, ACTIONS TO ENSURE NOT ONLY HIGH QUALITY PRODUCTION BUT ALSO SAFETY FOR THE STAFF AND ENVIRONMENTAL PROTECTION.

KEY WORDS: VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES, PRODUCTION TECHNOLOGIES.

- обеспечение высокого уровня защиты и безопасности продукции и персонала благодаря производственным процессам, выполняемым в замкнутых системах, а также предупреждение перекрестной контаминации;
- оптимизация транспорта и рационализация складских мощностей с использованием стандартных контейнеров;
- оптимизация соотношения между чистыми производственными площадями и техническими помещениями, отражающаяся в рационализации затрат и расходов на строительство и техническое обслуживание;
- автоматизация процессов производства и транспортировки.

Завод «Нотол» состоит из трех, связанных между собой объектов: производственное здание, административное здание, цех упаковки (рис. 1).

Производственное здание, основой которого является цех по производству полупродуктов, имеет пять этажей. В центре здания проходит автоматизированный высоко-стеллажный склад, имеющий сообщение со всеми этажами. Два этажа — производственные, а три — технические. На производственных этажах проходят процессы всех этапов производства от взвешивания до производства полупродуктов. Технические этажи предназначены для установки технологического инженерного оборудования и осуществления внутренней транспортировки. Производство управляется компьютерами при помощи эффективной многоуровневой системы, которая контролирует технологические процессы, очистку производственного оборудования и транспортировку всех материалов, осуществляемую автоматически управляемыми транспортными средствами (AGV) (рис. 2).

Первый этап производства — прием сырья, поступающего на склад через помещения приема и идентификации. Взвешивание осуществляется при помощи контактного устройства непосредственно в контейнер, находящийся этажом ниже. После взвешивания контейнер с сырьем с помощью автоматической транспортировки отправляется на гомогенизацию или смешивание, далее следует процесс грануляции.

Грануляция представляет собой подготовительную ступень перед прессованием таблеток. Порошкообразные субстанции обрабатываются связывающим веществом, разведенным растворителем, в специальных аппаратах — грануляторах. Сухой гранулят просеивается в контейнер, куда поступают и добавки для таблетирования. Таким образом получается готовая смесь для прессования таблеток.

Процесс таблетирования осуществляется на управляемом компьютером оборудовании, производительность которого составляет от 100 000 до 300 000 таблеток в час. Прессы для таблетирования снабжены автоматическим устройством, которое контролирует каждый этап производства таблеток.

Некоторые таблетки необходимо покрыть пленочной оболочкой. Благодаря нанесенному покрытию происхо-

Рис. 1. Структура завода «Нотол»

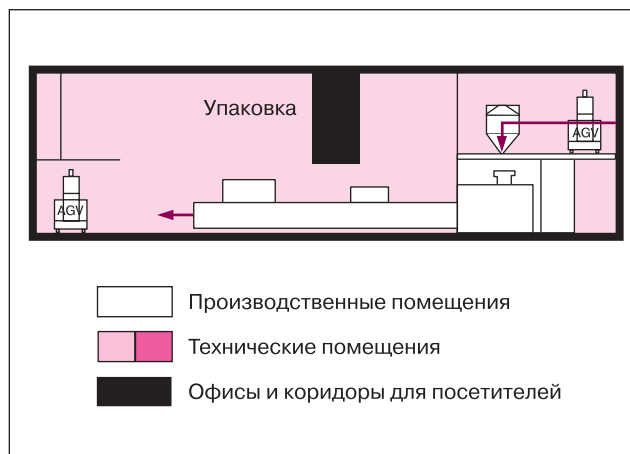
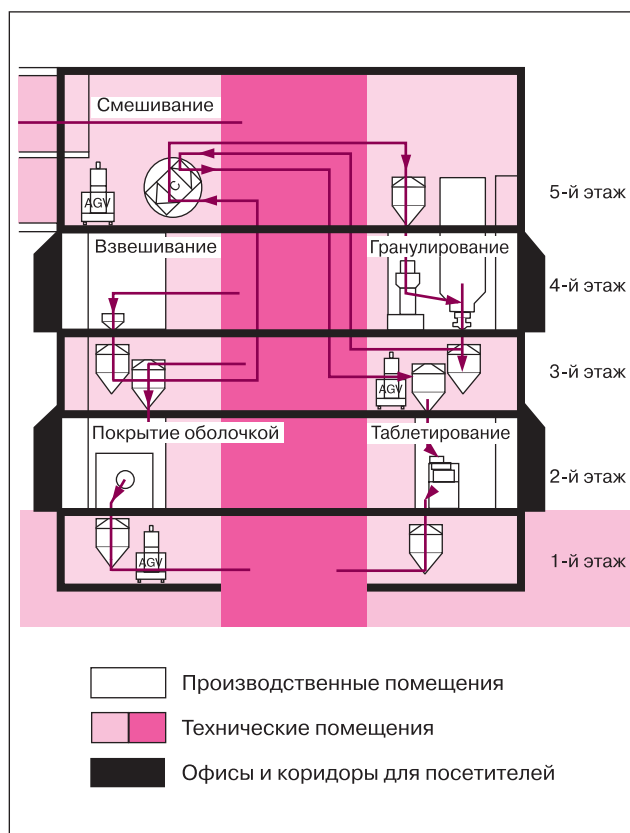


Рис. 2. Структура завода «Нотол»



дит защита таблетки от влаги и света, устраняется неприятный вкус, обеспечивается высвобождение активных веществ.

Полупродукты упаковываются на автоматизированных линиях, оборудованных специальными контрольными системами, обеспечивающими безупречное качество готовой продукции. Цех упаковки соединен с остальными двумя зданиями и также с центральным складом готовой продукции в соседнем здании посредством отдельного транспортного коридора. Доставка упаковочных материалов и вывоз готовой продукции осуществ-

ляются с помощью автоматически управляемых транспортных средств.

Качество продукции является основным конкурентным преимуществом КРКА и залогом успеха компании. Оно создается и поддерживается всеми сотрудниками предприятия, так как они несут за него прямую ответственность. Таким образом, качество, как оно понимается и в каком виде существует в компании, переросло рамки стандартов, предписаний и указаний, поскольку стало частью рабочего дня сотрудников, обычной составляющей их жизни.

На современных фармацевтических производствах важную роль играет система кондиционирования. Контроль температуры, влаги, давления, направления и чистоты воздуха является принципом надлежащей производственной практики (GMP), одновременно — основным условием работы производства. Таким образом обеспечивается защита продукции, а также безопасность и здоровье персонала. Подача и распределение необходимых для технологических процессов средств (питьевой воды, очищенной воды, сжатого воздуха, пара, газов и т.д.) автоматизированы и постоянно контролируются из центрального пункта управления.

Конкурентная способность и вместе с ней успешное функционирование предприятия зависят прежде всего от учета мировых стандартов качества, оснащенности предприятия современной, отвечающей требованиям окружающей среды технологией и быстрого приспособления к изменениям на рынке. Комплексная охрана окружающей среды всегда была одной из приоритетных задач КРКА. Забота об окружающем мире является важнейшей частью стратегии развития предприятия, поэтому в соответствии с принятой природоохранной политикой в компании прилагаются все усилия для защиты окружающей среды. При проектировании завода по производству твердых фармацевтических форм были учтены правила хорошей производственной практики и общепринятые стандарты и нормативы по экологии и безопасности, на объекте были использованы наиболее качественные материалы и современная технология.

Фармацевтическое производство, отвечающее высоким требованиям, должно постоянно следить за международными стандартами качества. На производстве «Нотол» это достигается благодаря новой концепции производства, обеспечивающей качество, эффективность и безопасность лекарственных средств.

139

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ

Ликовит®
Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.



1 год++



4 года++



5 лет++



7 лет++



Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Рег. уд. МЗ РФ

Ликовит таблетки — рег. уд. № П № 013559/01 от 05.09.07

Ликовит Д — рег. уд. № П № 013771/01 от 07.12.2007

Ликовит сироп — рег. уд. № П № 013559/02 от 31.08.07

Ликовит форте — рег. уд. № П № 013746/01 от 26.11.2007

Ликовит плюс «БАД» — Отпускается в аптеках без рецепта врача.

Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.У.811.8.04 от 02.08.2004 г. »

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru

KRKA

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

Russia, 08/2008, 2008-8010

Краткие сообщения

От редакции:

Уважаемые коллеги! Становится доброй традицией знакомить вас с наиболее актуальными вопросами, обсуждаемыми на научно-практических конференциях, конгрессах, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом. На этот раз мы хотим рассказать вам о конференции, организованной Европейской Академией «Движение против аллергии», которая состоялась в Праге 7–8 марта 2008 г. и была посвящена пищевой аллергии у детей.

Вопросы вскармливания детей с пищевой аллергией

140

В эти дни на семинарах обсуждались такие важные аспекты детской аллергологии как проблемы вскармливания детей с аллергической патологией, определение спектра пищевой сенсибилизации, диагностика и ведение пациентов с аллергией немедленного типа и гастроинтестинальной аллергии. Одной из главных тем, которая рассматривалась на этом семинаре, была тема правильного выбора молочной смеси при аллергии к белкам коровьего молока у младенцев. Участвовали наиболее квалифицированные специалисты, занимающиеся данной патологией. Розанна Мейер (Rosan Meyer) из Великобритании, специалист в области гастроэнтерологии, аллергологии и нутрициологии, рассказала о принципах питания детей с пищевой аллергией. Доктор Адам Фокс (Adam Fox), детский аллерголог, консультант детского госпиталя Эвелины, крупнейшего аллергологического центра в Великобритании (предметом особого интереса которого является экзема, сублингвальная иммунотерапия и гастроинтестинальная аллергия), представил данные об аллергии немедленного типа. Доктор Нейл Шах (Neil Shah), консультант по детской гастроэнтерологии в Лондонском госпитале Great Ormond Street, докладывал о гастроинтестинальной аллергии и гастродуоденальном рефлюксе у детей с этой патологией. Особый интерес вызвала презентация Розаны Мейер, посвященная проблемам пищевой аллергии у младенцев и оптимизации их вскармливания.

Розана Мейер отметила, что у детей с аллергией часто наблюдаются проблемы при кормлении (такие как отказ от пищи, срыгивание, рвота, удлинение процесса пищеварения по времени). Пищевая аллергия часто может усугублять или быть причиной имеющихся у ребенка нарушений функции желудочно-кишечного тракта. Например, гастроэзофагеальный рефлюкс, вызванный аллергией к белкам коровьего молока, может влиять на объемы принимаемой пищи. Для таких детей предпочтительными являются частые приемы пищи меньшим объемом. Кроме того, случай анафилактической реакции может привести к психогенным проблемам питания в дальнейшем, когда ребенок ограничивает поступление пищи из страха повторения ранее отмеченных симптомов, чаще всего — рвоты, как одного из признаков анафилаксии. Проблемы питания легко устраняются (Gilbert, 1998) выявлением продукта, который явился причиной аллергии и его исключением из рациона. Для получения положительного результата необходимо не только правильно выбрать подходящую для ребенка питательную смесь, но и соблюдать методику кормления: уменьшить время самого кормления, не заставлять ребенка съедать большой объем смеси одномоментно. Лучше увеличить число кормлений и проводить кормления в непринужденной форме, сочетая их с игрой.

В ряде случаев для профилактики рецидивов аллергии необходимо прибегнуть к отнятию от груди ребенка с аллергией. Хотя рекомендации по исключению грудного вскармливания для ребенка с аллергией достаточно противоречивы. В любом случае официальная позиция ВОЗ предусматривает исключительно грудное вскармливание при достаточном количестве молока у матери и отсутствии серьезных болезней у ребенка до 6-месячного возраста. Матери ребенка с аллергией может быть назначено строгое исключение из рациона питания всех аллергенов (в т.ч. во время беременности для первичной профилактики аллергии и при вскармливании грудью с лечебной целью), отлучение ребенка от груди. Грудное вскармливание до 6-месячного возраста должно быть мотивированным, и введение дополнительного питания именно в этом возрасте идеально, с точки

зрения ВОЗ. Нет данных о предотвращении развития аллергии в случае отнятия от груди ребенка до 4-месячного возраста, поэтому при необходимости младенцы чаще отлучаются от груди в возрасте от 4 до 6 мес. Из дополнительного питания должны быть исключены пшеница, яйца, молочные продукты, соя и рыба. В 6-месячном возрасте можно вводить в рацион пшеницу и сою, а после 8 мес — хорошо отваренные яйца и рыбу. Желательно избегать употребления орехов до 1 года. Таковы были рекомендации наших коллег из Великобритании.

Розана Мейер представила основные требования к питательным смесям для этой категории детей. По-настоящему гипоаллергенная смесь должна включать в себя менее 1% иммунореактивных белков и хорошо переноситься 90% детей с аллергией к белкам коровьего молока (доверительный интервал 95%). К смесям, которые могут быть классифицированы как гипоаллергенные, относят аминокислотную формулу, высокогидролизованную формулу казеина и сыворотки (Host & Halken, 2007).

Элементные (аминокислотные) смеси содержат только свободные аминокислоты, которые не требуют гидролиза или нуждаются совсем в незначительном участии интестинальных пептидаз (белок в них растительного происхождения). К таким смесям относится смесь **Neocate**, применяемая у детей до 1 года (содержит 71 ккал в 100 мл). Полуэлементные (высокогидролизированные) смеси содержат высокогидролизированный казеин, сыворотку, в которых большинство азотсодержащих соединений (95%) представлено свободными аминокислотами и пептидами менее 1,5 kD. Частично гидролизованная смесь не подходит детям с аллергией к белкам коровьего молока, т.к. содержит иммунореактивные белки массой более 3,5 kD. Для этих детей не годится и безлактозная смесь. В ее состав хотя и не входит лактоза, но белки коровьего молока присутствуют. Соевая смесь может быть назначена при IgE-опосредованной аллергии к коровьему молоку младенцам старше 6-месячного возраста (если нет аллергии на сою). При не IgE-опосредованной аллергии к коровьему молоку нужно остерегаться применения соевых смесей в связи с опасностью перекрестной аллергии (встречается более чем в 50% случаев). Кроме того, настороженность детских врачей по отношению к соевым смесям связана также с их эстрогеноподобными эффектами. Эти смеси могут быть рекомендованы детям с галактоземией.

По данным ряда исследований, аминокислотные либо высокогидролизированные смеси могут предотвратить развитие аллергии. Однако, в связи с тем, что эти продукты дорогие, предполагается, что частично гидролизованная смесь может быть более экономна для профилактики аллергии. При этом необходимо помнить, что безопасность и эффективность аминокислотных смесей выше. В любом случае требуется больше исследований для более точных рекомендаций по использованию любой из этих смесей для предотвращения аллергии.

Большинство детей хорошо переносят высокогидролизированные гипоаллергенные смеси, но около 10% малышей продолжают «реагировать» и на эти смеси. В таких случаях целесообразно применение **аминокислотных смесей**, например **Neocate** (Vandenplas et al. 2007).

Кроме того, детям с тяжелой дыхательной недостаточностью, атопическим дерматитом на фоне грудного вскармливания и IgE-опосредованных энтероколитических симптомах также показано применение смесей, содержащих только свободные аминокислоты (Hill et al. 2007).

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

Обучение обучающихся — образовательные программы для родителей

В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ, КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ. АВТОРЫ ЕЩЕ РАЗ НАПОМИНАЮТ ПЕДИАТРАМ О НЕОБХОДИМОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЛИХОРАДКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ТИПА («РОЗОВАЯ» ИЛИ «БЛЕДНАЯ»). КРОМЕ ТОГО, ПРИВЕДЕНЫ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ И ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ТОГО ИЛИ ИНОГО ПРЕПАРАТА В СЛУЧАЕ НЕОБХОДИМОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СНИЖЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У РЕБЕНКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛИХОРАДКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ.

142

Контактная информация:

Тимченко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Александра Матросова, д. 5, тел. (812) 295-26-55

Статья поступила 18.01.2008 г., принята к печати 14.08.2008 г.

Повышение температуры тела — один из самых частых симптомов инфекционных заболеваний у детей и одна из самых частых причин обращения родителей за помощью к педиатру. Лихорадочные состояния представляют собой самый распространенный повод к применению медикаментозных средств [1, 2].

При измерении температуры тела в подмышечной ямке повышенной обычно считают температуру тела 37°C и выше. Однако следует иметь в виду, что значения 36,0–37,5°C могут быть признаны нормальными [2, 3]. Нормальная температура тела ребенка колеблется в течение суток в пределах 0,5–1,0°C, повышаясь к вечеру. Аксилярная температура ниже ректальной на 0,5–0,6°C.

Лихорадка — неспецифическая защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, которая приводит к повышению температуры тела.

Повышенная температура тела уменьшает жизнеспособность некоторых патогенных микроорганизмов, усиливает специфический и неспецифический компоненты иммунитета [4]. Однако повышение температуры может играть адаптивную роль только при ее подъеме до определенного предела. При высокой гипертермии (40–41°C) наблюдается усиление интенсивности обменных процессов. Несмотря на усиление работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем (при подъеме температуры тела на каждый градус выше 37°C частота дыхания увеличивается на 4 в 1 мин, ЧСС — на 10–20 ударов в 1 мин) возросшая доставка кислорода может не обеспечивать растущих потребностей в нем тканей, что приводит к развитию тканевой гипоксии и нарушению распределения сосудистого тонуса. В первую очередь страдают функции ЦНС, что нередко проявляется развитием судорожного синдрома — фебрильных судорог (особенно у детей раннего возраста, имеющих перинатальное повреждение ЦНС). При гипертермии возможно развитие отека головного мозга, когда состояние ребенка резко ухудшается, наступает угнетение центральной нервной системы [3, 5].

V.N. Timchenko, E.B. Pavlova

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Modern approaches to the treatment of fever among children with infectious pathology

THE ARTICLE PRESENTS CLASSIFICATION AND PATHOGENIC MECHANISM OF FEVER AMONG CHILDREN; THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE. THE AUTHORS REMIND PEDIATRICIANS ABOUT THE NECESSITY TO DIFFERENTIATE APPROACHES OF MANAGING PATIENTS WITH FEVER DEPENDING ON ITS TYPE («PINK» OR «PALE»). MOREOVER, THE ARTICLE CONSIDERS INDICATIONS FOR TREATMENT WITH ANTIPYRETIC MEDICINE AND PRINCIPLES FOR CHOOSING THIS OR THAT TYPE OF MEDICINE TO KEEP THE FEVER DOWN PHARMACOLOGICALLY.

KEY WORDS: FEVER, CLASSIFICATION, TREATMENT, CHILDREN.

У детей с гипотрофией, дыхательной недостаточностью, а также при поражениях центральной нервной системы неблагоприятные для здоровья последствия могут развиваться при сравнительно умеренной степени повышения температуры тела (38,5–39°C).

Классификация лихорадки

- ◆ По этиологическому фактору:
 - инфекционная;
 - неинфекционная.
- ◆ По длительности:
 - эфемерная (до нескольких дней);
 - острая (до 2 нед);
 - подострая (до 6 нед);
 - хроническая (свыше 6 нед).
- ◆ По наличию воспаления:
 - воспалительная;
 - невоспалительная.
- ◆ По степени повышения температуры:
 - субфебрильная (до 38°C);
 - фебрильная (38,1–39°C);
 - фебрильная высокая (39,1–41°C);
 - гипертермическая (свыше 41°C).

Механизм лихорадки

Повышение температуры тела инфекционного генеза развивается в ответ на воздействие пирогенов вирусной или бактериальной природы и встречается наиболее часто. В основе лихорадки лежит способность гранулоцитов и макрофагов синтезировать и выделять при активации эндогенные белковые пирогены, интерлейкины (ИЛ) 1, 6, фактор некроза опухоли α и интерфероны. Мишенью для действия эндогенных пирогенов является терморегуляторный центр, осуществляющий регуляцию механизмов теплопродукции и теплоотдачи, обеспечивая тем самым нормальную температуру тела и ее суточные колебания. ИЛ 1 считается основным инициирующим медиатором в механизме развития лихорадки. Он стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина и церулоплазмина. Под действием ИЛ 1 инициируется продукция Т лимфоцитами ИЛ 2 и повышается экспрессия клеточных рецепторов иммуноглобулинов, а также происходят усиление пролиферации В лимфоцитов и стимуляция секреции антител. Нарушение иммунного гомеостаза при инфекционном воспалении обеспечивает проникновение ИЛ 1 через гематоэнцефалический барьер, где он взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции. При этом активизируется циклооксигеназа, что приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата и изменению внутриклеточного соотношения Na/Ca. Данные процессы лежат в основе изменения чувствительности нейронов и сдвига терморегуляторного баланса в сторону усиления теплопродукции и уменьшения теплоотдачи. Устанавливается новый, более высокий уровень температурного гомеостаза, что приводит к повышению температуры тела. Наиболее благоприятной формой реакции организма при инфекционных болезнях является повышение температуры тела до 38,0–39°C, тогда как ее отсутствие или фебрильная высокая лихорадка свидетельствуют о сниженной реактивности организма и являются показателем тяжести болезни. При развитии лихорадки в течение суток максимальное повышение температуры тела регистрируется в 18–19 часов, минимальный уровень — ранним утром. Информация о характеристике и динамике лихорадки на всем протяжении болезни имеет важное диаг-

ностическое значение. При различных болезнях лихорадочные реакции могут протекать по-разному, что находит свое отражение в формах температурных кривых.

Клинические варианты лихорадки

Анализируя температурную реакцию, очень важно оценить не только величину ее подъема, продолжительность и суточные колебания, но и сопоставить эти данные с состоянием и самочувствием ребенка, клиническими проявлениями болезни. Это необходимо для выбора правильной тактики лечебных мероприятий в отношении больного, а также для проведения дальнейшего диагностического поиска.

В первую очередь необходима оценка клинических признаков соответствия процессов теплоотдачи повышенному уровню теплопродукции, т.к. в зависимости от индивидуальных особенностей организма лихорадка даже при одинаковой степени повышения температуры тела у детей может протекать по-разному.

При адекватной реакции ребенка на повышение температуры тела теплоотдача соответствует повышенной теплопродукции, что клинически проявляется нормальным самочувствием, розовой или умеренно гиперемизированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь (так называемая «розовая» лихорадка). Тахикардия и учащение дыхания соответствуют уровню температуры тела, ректально-дигитальный градиент не превышает 5–6°C. Такой вариант лихорадки считается прогностически благоприятным.

Если реакция ребенка на повышение температуры тела неадекватна и теплоотдача существенно меньше теплопродукции, то клинически наблюдаются выраженное нарушение состояния и самочувствия ребенка, озноб. Кожа бледная, мраморная, ногтевые ложе и губы с цианотичным оттенком, холодные стопы и ладони (так называемая «бледная» лихорадка). Наблюдается стойкое сохранение гипертермии, чрезмерная тахикардия, одышка, возможны бред, судороги, ректально-дигитальный градиент более 6°C. Такое течение лихорадки прогностически неблагоприятно и является прямым показанием для оказания неотложной помощи.

Среди клинических вариантов патологического течения лихорадки выделяют **гипертермический синдром**, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем [6]. Риск развития таких состояний особенно высок у детей раннего возраста, а также с отягощенным преморбидным фоном. Чем меньше возраст ребенка, тем опаснее для него быстрый и значительный подъем температуры тела в связи с ухудшением витальных функций и возможным развитием прогрессирующих метаболических нарушений, отека мозга. При наличии у ребенка серьезных болезней сердечно-сосудистой, дыхательной систем лихорадка может привести к развитию их декомпенсации. У детей с патологией центральной нервной системы (перинатальные энцефалопатии, эпилепсия и др.) на фоне повышенной температуры тела возможно развитие судорог.

Фебрильные судороги наблюдаются у 2–4% детей, чаще в возрасте 12–18 мес [2]. Возникают обычно при быстром подъеме температуры до 38–39°C и выше в самом начале заболевания. Повторные судороги могут развиваться у ребенка и при других значениях температуры. В случае возникновения у ребенка фебрильных судорог необходимо в первую очередь исключить менингит. У грудных детей с признаками рахита показано исследование уровня

кальция для исключения спазмофилии. Электроэнцефалография показана после первого эпизода только при длительных, повторных или фокальных судорогах.

Тактика ведения и лечения детей с лихорадкой

Борьба с лихорадкой является одним из важнейших компонентов комплексной терапии основной болезни. Проводится на фоне этиотропной (антимикробной, противовирусной, антипаразитарной) и посиндромной терапии. При лихорадочных состояниях у детей проводимые мероприятия должны включать:

- режим полупостельный или постельный в зависимости от уровня повышения температуры тела и самочувствия ребенка;
- диета щадящая, молочно-растительная, кормление в зависимости от аппетита. Прием свежего молока целесообразно ограничить из-за возможной гиполактазии на высоте лихорадки;
- обильное питье (чай, морс, компот и др.) для обеспечения адекватной теплоотдачи за счет повышенного потоотделения.

Лечебная тактика при повышении температуры тела зависит от клинического варианта лихорадки, выраженности температурной реакции, наличия или отсутствия факторов риска развития осложнений.

Снижение температуры тела не должно быть критическим, необязательно добиваться ее нормальных показателей, достаточно понизить температуру на 1–1,5°. Это приводит к улучшению самочувствия ребенка и позволяет лучше перенести лихорадочное состояние.

При «розовой» лихорадке необходимо раздеть ребенка с учетом температуры воздуха в помещении, положить «холод» на крупные сосуды (паховые, подмышечные области), при необходимости — обтереть водой комнатной температуры, что бывает достаточным для снижения температуры тела или значительно снижает объем фармакотерапии. Обтирание холодной водой или водкой не показано, так как может привести к спазму периферических сосудов и уменьшению теплоотдачи.

Показания к назначению жаропонижающих препаратов

Учитывая защитно-приспособительный механизм лихорадки у детей и имеющиеся положительные ее стороны, не следует применять жаропонижающие средства при любой температурной реакции. При отсутствии у ребенка факторов риска развития осложнений лихорадочной реакции (фебрильные судороги, отек головного мозга и др.) нет необходимости снижать с помощью жаропонижающих препаратов температуру тела ниже 38,5°C. Однако, если на фоне лихорадки, независимо от степени ее выраженности, отмечаются ухудшение общего состояния и самочувствия ребенка, озноб, миалгии, бледность кожи, другие явления токсикоза, жаропонижающие средства назначаются незамедлительно.

У детей из группы риска при неблагоприятном течении лихорадки с выраженной интоксикацией, нарушением периферического кровообращения («бледная лихорадка») жаропонижающие препараты назначают даже при субфебрильной температуре (выше 37,5°C), при «розовой лихорадке» — при температуре, превышающей 38,0°C (табл. 1).

Жаропонижающие средства обязательны наряду с другими мерами при гипертермическом синдроме, когда происходит быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем (5, 7).

Таблица 1. Показания к назначению жаропонижающих средств

Клинический вариант лихорадки	Факторы риска развития осложнений лихорадки	
	отсутствуют	имеются
«Розовая лихорадка»	38,5°C	38,0°C
«Бледная лихорадка»	38,0°C	37,5°C

Необходимо отметить, что лекарственные средства для снижения температуры не должны назначаться курсом, т.к. при этом меняется температурная кривая и резко затрудняется диагностика инфекционных болезней. Очередной прием жаропонижающего препарата нужен только при повторном подъеме температуры тела до соответствующего уровня.

Принципы выбора жаропонижающих средств у детей

Жаропонижающие средства по сравнению с другими лекарственными препаратами наиболее широко используются у детей, поэтому их выбор осуществляется, исходя, прежде всего, из соображений безопасности, а не эффективности. Согласно рекомендациям ВОЗ, препаратами выбора при лихорадке у детей являются парацетамол и ибупрофен [8]. Они разрешены в Российской Федерации для безрецептурного отпуска и могут назначаться детям с первых месяцев жизни как в стационаре, так и в домашних условиях [9].

Необходимо отметить, что парацетамол обладает жаропонижающим, анальгезирующим и очень слабым противовоспалительным эффектом, т.к. реализует свой механизм преимущественно в центральной нервной системе и не обладает периферическим действием. Ибупрофен («Нурофен для детей», «Нурофен») имеет более выраженные анальгетический и противовоспалительный эффекты, что определяется его периферическим и центральным механизмом. Кроме того, использование ибупрофена предпочтительно при наличии у ребенка наряду с лихорадкой болевого синдрома, например, лихорадка и боли в горле при ангине, лихорадка и боль в ушах при отите, лихорадка и боли в суставах при псевдотуберкулезе и др. [10]. Основной проблемой при использовании парацетамола является опасность передозировки и связанное с ней гепатотоксическое действие парацетамола (возможность образования в печени ребенка токсических метаболитов препарата) [11]. Ибупрофен редко может вызывать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, крайне редко — со стороны почек, изменения клеточного состава крови.

Однако, при непродолжительном использовании рекомендованных доз (табл. 2) препараты переносятся хорошо и не вызывают осложнений. Общая частота неблагоприятных явлений на фоне применения парацетамола и ибупрофена в качестве жаропонижающих средств примерно одинакова (8–9%).

Назначение Анальгина (метамизола натрия) возможно только в случае непереносимости других жаропонижающих препаратов или при необходимости парентерального введения. Это связано с риском возникновения таких нежелательных реакций как анафилактический шок, агранулоцитоз (с частотой 1: 500 000), длительное коллаптоидное состояние с гипотермией (5).

Следует помнить, что препараты, обладающие сильным противовоспалительным эффектом, более токсичны. Нельзя для снижения температуры тела у детей использовать



2 вкуса! клубника или апельсин



- Препарат первого выбора при лечении жара и боли у детей*
- Разрешен для детей с **3 месяцев** без контроля врача
- Предназначен для снижения температуры тела
- Применяется при головной боли, мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и ушибах
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Действует до **8 часов**

**Облегчение Жара, Боли
и... Жизни родителей**



www.nurofen.ru

* Методические рекомендации ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий"
Одобрено и рекомендовано "Российской Ассоциацией Педиатрических Центров"

Таблица 2. Рекомендуемые разовые дозы нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения лихорадки у детей

Препарат	Разовые дозы
Парацетамол	15 мг/кг не более 4 раз в сутки с интервалом не менее 4 часов
Ибупрофен («Нурофен для детей», «Нурофен»)	5–10 мг/кг 3–4 раза в сутки
Анальгин	В составе литической смеси 50% р-р до 1 года: 0,1–0,2 мл на 10 кг массы тела старше 1 года: 0,1 мл на год жизни

мощные противовоспалительные препараты (нимесулид, диклофенак) [2].

Не рекомендуется в качестве жаропонижающего средства у детей и **ацетилсалициловая кислота**, способная при гриппе и других ОРИ, ветряной оспе вызвать синдром Рея (тяжелую энцефалопатию с печеночной недостаточностью). **Не следует использовать амидопирин и фенацетин**, исключенные из списка жаропонижающих препаратов из-за высокой токсичности (развитие судорог, нефротоксичность), но применяемые до сих пор в составе свечей «Цефекон» и «Цефекон М».

При выборе лекарственных препаратов для снижения температуры у детей наряду с безопасностью необходимо учитывать удобство их применения, т.е. наличие детских лекарственных форм (сироп, суспензия). Немаловажным аспектом является также стоимость препарата.

Лечебная тактика при различных клинических вариантах лихорадки у детей

Выбор стартового жаропонижающего препарата прежде всего определяется клиническим вариантом лихорадки. Если ребенок хорошо переносит повышение температуры, его самочувствие страдает незначительно, кожа розовая или умеренно гиперемирована, теплая, влажная («розовая лихорадка»), использование физических методов охлаждения позволяет снизить температуру тела и в ряде случаев избежать фармакотерапии. Когда эффект применения физических методов недостаточен, назначают парацетамол в разовой дозе 15 мг на кг массы тела или ибупрофен в дозе 5–10 мг на кг массы тела на прием внутрь в суспензии («Нурофен для детей») или таблетированной («Нурофен») форме в зависимости от возраста ребенка.

При «бледной лихорадке» жаропонижающие средства должны использоваться только в комплексе с сосудорасширяющими средствами. Возможно применение папаверина, Но-шпы, бендазола. При стойкой гипертермии с нарушением общего состояния, наличием симптомов токсикоза возникает необходимость парентерального введения сосудорасширяющих, жаропонижающих и антигистаминных средств [5]. В таких случаях используют литическую смесь. Дети с не купирующейся «бледной лихорадкой» должны быть госпитализированы.

Гипертермический синдром требует незамедлительного парентерального введения жаропонижающих, сосудорасширяющих, антигистаминных препаратов с последующей госпитализацией и проведением неотложной посиндромной терапии [8, 12].

Таким образом, при лечении ребенка с лихорадкой, педиатру следует помнить, что:

- жаропонижающие препараты не следует назначать всем детям с повышенной температурой тела, они показаны только в тех случаях инфекционно-воспалительной лихорадки, когда имеет место ее неблагоприятное влияние на состояние ребенка с угрозой развития серьезных осложнений;
- препараты для снижения температуры не должны назначаться курсом, повторный прием жаропонижающего средства показан только при очередном подъеме температуры до уровня, требующего медикаментозной коррекции;
- назначение метамизола натрия (Анальгина) возможно только в случае непереносимости других жаропонижающих средств или при необходимости их парентерального введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блохин Б.М. Лихорадка и жаропонижающие препараты // Практика педиатра. — 2006. — № 1. — С. 37–40.
2. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой // Лечащий врач. — 2005. — № 1. — С. 16–20.
3. Гончарик И.И. Лихорадка. — Минск: «Высшая школа», 1999. — С. 175.
4. Balagangadhar R., Totapally M.D. Лихорадка, «лихорадкофобия» и гипертермия: Что нужно знать педиатру? // International Pediatrics. — 2005. — V. 20, № 2. — Р. 95–103.
5. Цыбульский Э.К. Лихорадка // Угрожающие состояния у детей. — С-Пб: Специальная литература, 1994. — С. 153–157.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Острая лихорадка у детей // РМЖ. — 2005. — № 17. — С. 1165–1170.
7. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций. Справочник. — С-Пб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — С. 284.
8. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries — WHO. Geneva, 1993.
9. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система): Выпуск 1. — ГЭОТАР-Медицина, 2000. — С. 975.
10. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Опыт применения препарата «Нурофен для детей» в лечении инфекционных заболеваний у детей. Информационное письмо. — Санкт-Петербург, 2006. — С. 8.
11. Геппе Н.А. К вопросу об использовании антипиретиков у детей // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — доступно на: www.medlinks.ru.
12. Цыган В.Н., Бахтин М.Ю., Ястребов Д.В. Лихорадка. — С-Пб.: ЛОГОС, 1997. — С. 23.

Обучение обучающихся — образовательные программы для родителей

М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Вакцина против папилломавирусной инфекции и рака шейки матки

АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ КОЛЛЕГ С ОСНОВНЫМИ АСПЕКТАМИ ОДНОЙ ИЗ ГРОЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ XXI СТОЛЕТИЯ — РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ, ВИРУСНАЯ ЭТИОЛОГИЯ КОТОРОГО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ СОМНЕНИЮ НЕ ПОДВЕРГАЕТСЯ. ПРЕДСТАВЛЕН ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ — ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ОНКОГЕННЫЕ ШТАММЫ КОТОРОГО ЯВЛЯЮТСЯ ОСНОВНЫМ ЭТИОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ЭТОЙ БОЛЕЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ПРОФИЛАКТИКА, ВАКЦИНАЦИЯ.

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 09.04.2008 г.,
принята к печати 14.08.2008 г.

Что такое папилломавирусная инфекция и какие болезни она вызывает?

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к ДНК-содержащим вирусам. Вирус обладает тропностью (восприимчивостью) к эпителию нижних отделов половых путей и способен персистировать в нем длительное время, что обуславливает высокую частоту рецидивирования инфекции. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, подробно описаны более 70 типов, твердо установлен факт, что определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения. Большинство разновидностей ВПЧ являются доброкачественными и преходящими, однако персистенция онкогенными типами ВПЧ приводит к развитию рака шейки матки и рака вульвы, влагалища, полового члена и ануса [1].

Наиболее онкогенными принято считать вирусы серотипов 16 и 18. С инфекцией типами вируса 16 и 18 ассоциировано 67–93% случаев рака шейки матки, вирус 18 типа обнаруживается примерно в 2 раза реже вируса 16 типа. 31 и 45 типы ВПЧ «добавляют» еще около 10% всех случаев рака шейки матки. Глобально же — в 99,7% случаев этой болезни обнаруживается присутствие того или иного типа ВПЧ [2].

Немного истории

Концепция вирусной природы рака шейки матки имеет длинную историю. Первые предположения об его инфекционной природе высказал в 1842 г. Rigoni-Stern. В 1903 г. Borrel и Bosc предложили вирусную теорию развития опухолей; Rous, Friedewald (1941) получили доказательства усиления активности опухолеродных вирусов в присутствии канцерогенных веществ. Достижения в экспериментальной вирусологии позволили Л.А. Зильберу (1945) сформулировать положения об опухолеродных вирусах как агентах, превращающих нормальную клетку в опухолевую посредством воздействия на ее генетический материал. Впервые серьезные предположения о возможной роли вирусов папиллом в развитии рака шейки матки были высказаны в середине 70-х годов прошлого столетия. В настоящее время папилломавирус как этиологический фактор развития рака шейки матки — уже доказанный факт [3, 4].

Насколько распространена эта инфекция?

По распространенности папилломавирусная инфекция занимает первое место среди инфекций, передающихся половым путем. За последнее десятилетие

147

M.G. Galitskaya, L.S. Namazova

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

Vaccine against papillomavirus infection and cervical cancer

AUTHORS ACQUAINT COLLEAGUES WITH THE BASIC ASPECTS OF ONE OF THE MOST THREATENING DISEASE OF XXI CENTURY — CERVICAL CANCER, WHOSE VIRAL ETIOLOGY IS NOW BEYOND ANY DOUBT. THEY ALSO SHOWED AN EFFICIENT METHOD OF PREVENTION, WHICH IS VACCINATION AGAINST HPV, WHOSE ONCOGENIC STRAINS ARE THE MAIN ETIOLOGICAL FACTOR OF THIS DISEASE.

KEY WORDS: PAPILLOMAVIRUS INFECTION, CERVICAL CANCER, PREVENTION, VACCINATION.

количество инфицированных людей в мире увеличилось более чем в 10 раз. Считается, что не менее 70–80% сексуально активного населения инфицируется в течение своей жизни.

Как передается ВПЧ?

Как было написано выше, ВПЧ относится к инфекциям, передаваемым половым путем. Передача ВПЧ сексуальному партнеру происходит у 46–67% больных. К сожалению, барьерные методы контрацепции не являются гарантией от заражения ВПЧ, т.к. не закрывают всю область гениталий. Настораживают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных, о возрастании частоты папилломавирусных поражений гортани и бронхов у детей, что свидетельствует об инфицировании во время беременности и родов.

Факторы риска развития ВПЧ-инфекции:

- сексуальная гиперактивность (раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые контакты);
- сопутствующие инфекции половой сферы;
- молодой возраст;
- вредные привычки (табакокурение и т.д.);
- эндогенные факторы (беременность, авитаминоз, изменение иммунного статуса, эндометриоз) [5–7].

Рак шейки матки. Насколько он распространен и опасен?

Среди болезней человека злокачественные новообразования являются одной из ведущих причин смерти. Рак шейки матки занимает второе место по частоте (после рака молочной железы) среди онкологических причин смерти женщин до 45 лет, а по количеству сокращенных лет жизни — первое, т.к. средний возраст женщин, заболевших цервикальным раком, существенно ниже, чем заболевших раком молочной железы. По различным литературным данным, рак шейки матки сокращает жизнь примерно на 24 года. Ежедневно в России от этой болезни погибает 20 женщин.

Какая в настоящее время существует профилактика рака шейки матки?

Более 50-ти лет реальной профилактикой рака шейки матки являлась ее вторичная профилактика — скрининговые программы, направленные на своевременное выявление и лечение предраковых болезней шейки матки. Однако в России частота выявления данной патологии во время профилактических осмотров не превышает 25%. Самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение папилломавирусной инфекции, которая остается основной причиной развития онкологической патологии шейки матки.

Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности первичной его профилактики путем создания вакцин, предупреждающих заражение онкогенными типами папилломавируса. В настоящее время уже

существуют такие вакцины, одна из которых — Церварикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) в многочисленных клинических исследованиях доказала свою эффективность (99%) и безопасность.

Кому показана вакцина против папилломавирусной инфекции?

Так как большинство заражений папилломавирусом происходит именно в молодом возрасте, нередко — при первом сексуальном контакте, прививать желательно именно девочек, девушек до начала половой жизни, а также молодых женщин в начале их активной сексуальной жизни. Хотя в настоящее время уже получены данные об эффективности вакцинации и у женщин старшего возраста.

Какие существуют противопоказания для вакцинации?

Как и для любой другой вакцинации, пациентка не должна иметь серьезных соматических и неврологических болезней, патологии крови. Противопоказаниями также являются беременность, любое острое состояние и непереносимость компонентов вакцины.

Как проводится вакцинация и какие могут быть побочные эффекты?

Курс состоит из трех внутримышечных инъекций в дельтовидную мышцу плеча, которые пациентка должна получить с определенным интервалом в течение 6 мес.

Переносится вакцинация хорошо. Лишь немногие пациенты жаловались на местные реакции в виде покраснения, болезненности и припухлости, которые самостоятельно проходили в течение одного–двух дней.

Заключение

Рак шейки матки является тяжелой и чрезвычайно распространенной болезнью во всем мире. Теперь, когда появилась вакцина против вируса, вызывающего рак шейки матки, можно защитить будущее наших девочек и девушек от этой болезни. Конечно, вакцинация может существенно снизить заболеваемость и распространенность папилломавирусной инфекции. Но, к сожалению, вакцина не может немедленно решить проблему цервикального рака. Она защищает от наиболее опасных типов, но не стоит забывать и о других, пусть менее распространенных, но не вошедших в состав вакцины. Поэтому цервикальный скрининг — регулярные обследования у гинеколога — остается актуальным независимо от вакцинации для женщин любого возраста.

В настоящее время 29 стран мира включили вакцинацию против папилломавирусной инфекции в национальные календари прививок, из них в 6 странах — и для мальчиков. В нашей стране пока такая вакцинация проводится на альтернативной основе. И, конечно, ведущую роль в информировании населения принадлежит педиатрам, ведь основную категорию, которую можно реально сегодня защитить, составляют девочки-подростки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минкина Г.Н. Рак шейки матки и другие заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека, — можно ли их предотвратить? Тезисы докладов Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». — 2007. — С. 6.
2. Минкина Г.Н. Прививка от рака // Женское здоровье. — 2007. — № 4. — С. 8.
3. Сирйонен К. Репродуктивное здоровье. Редкие инфекции: Пер. с англ. / Под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. — М., 1998. — Т. 2. — С. 169–189.
4. Zur Hausen H., Gissman L. Viral Oncology // Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. — Ed. G. Klein. — New York, 1980. — P. 433.
5. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. — Кишинев, 1991. — С. 85.
6. Киселев Ф.Л. Молекулярные основы канцерогенеза у человека // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 6. — С. 248–251.
7. Mukherjee B., Sengupta S., Shaudhuri S. et al. A case-control study of reproductive risk factors associated with cervical cancer // Int. J. Cancer. — 1994. — V. 59. — P. 476–482.

Каждый день 17 женщин умирают от рака шейки матки в России¹

Причина рака шейки матки — вирус

99,7% случаев рака шейки матки вызвано онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ)². В Европе и Северной Америке 71,5% случаев рака шейки матки обусловлено инфекцией вирусом папилломы человека 16 и 18 типов³.

Каждая сексуально активная женщина — в группе риска по онкогенной ВПЧ инфекции

До 80% сексуально активных женщин инфицируются ВПЧ в течение жизни⁴⁻⁷. 75% штаммов ВПЧ, выявленных у пациентов с ВПЧ инфекцией шейки матки являются онкогенными^{8,9}. Для инфицирования онкогенным ВПЧ достаточно тесного контакта кожи в области гениталий. Презерватив уменьшает риск передачи ВПЧ, но не гарантирует полной защиты¹⁰.

Можно ли предотвратить онкогенную ВПЧ инфекцию?

В настоящее время программы скрининга успешно снижают заболеваемость и смертность от рака шейки матки^{11, 12}.

Кроме того, разрабатываются новые методы профилактики онкогенной ВПЧ инфекции.

Предполагается, что эти новые методы могут снизить число изменённых цитологических проб и в комбинации со скринингом ещё значительно снизить заболеваемость раком шейки матки^{13,14}.

Расширение знаний о болезни и её причинах поможет женщинам сейчас и в будущем.



Информация предназначена для медицинских работников.
За дополнительной информацией обращайтесь в компанию "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг":
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3, эт. 5; тел. (495) 777-89-00
www.glaxosmithkline.ru

ПРОФИЛАКТИКА РАКА
ШЕЙКИ МАТКИ

для всех
женщин

Литература: 1. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. – Т.18. – №2 (прил. 1) – 2007: с.96. 2. Walboomers JMM et al. J Pathol 1999; 189: 12–19. 3. Munoz N et al. Int J Cancer 2004; 111: 278–285. 4. Baseman JG, Koutsky LA. J Clin Virol 2005; 32S: S16–24. 5. Brown DR et al. J Infect Dis 2005; 191: 182–192. 6. Koutsky L. Am J Med 1997; 102: 3–8. 7. Bosch FX, de Sanjose S. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3–13. 8. Peto J et al. Br J Cancer 2004; 91: 942–953. 9. Cuschieri KS et al. J Clin Pathol 2004; 57: 68–72. 10. Schiffman M, Kjaer SK. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 14–19. 11. Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 11–17. 12. Franco EL, Harper DM. Vaccine 2005; 23: 2388–2394. 13. Goldie SJ et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 604–615. 14. Harper DM et al. Lancet 2004; 364: 1757–1765.
CER-2006-058 ©2006 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

Правила оформления публикаций

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

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

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

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

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

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

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

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

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

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

уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

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

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

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

10. Иллюстративный материал (кроме таблиц, которые размещаются сразу после текста статьи) представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на последней странице файла с текстом статьи после списка литературы.

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

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

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Табуня М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — С. 24.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.
4. Хрусталев Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 640.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru

Льготная редакционная подписка



По многочисленным просьбам подписчиков мы возобновляем прерванную в связи со сменой издателя редакционную подписку. Теперь получать журналы «Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология» можно по редакционным ценам.

Телефон для справок: 8 (499) 132-30-43, e-mail: redactor@nczd.ru



**Официальное издание
Союза педиатров России.
Издается с 2002 г.**

Периодичность выхода:
6 раз в год (1 раз в 2 месяца),
объем 152 стр.
Тираж 7 000 экземпляров

Адрес редакции: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон: (499) 132-72-04
Факс: (499) 132-30-43
e-mail: vsp@nczd.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**



**Официальное издание
Союза педиатров России.
Издается с 2003 г.**

Периодичность выхода:
6 раз в год (1 раз в 2 месяца),
объем 132 стр.
Тираж 7 000 экземпляров

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**



Извещение	Форма №ПД-4	
	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810377020097001 (номер счета получателя платежа) В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810000000000748 БИК 044525748 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
кассир		
Извещение	Форма №ПД-4	
	Общественная организация «Союз педиатров России» (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810377020097001 (номер счета получателя платежа) В Международном промышленном банке (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810000000000748 БИК 044525748 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____	
Кассир		

Редакционная подписка это:

Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-30-43.

Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-30-43. Мы ответим на все Ваши вопросы.

Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

Стоимость льготной подписки через редакцию:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 900 рублей

Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей

Доставка журналов включена в стоимость подписки.



Кисляк Наталья Сергеевна (1926–2008)



24 августа не стало Натальи Сергеевны Кисляк — главного редактора журнала «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского», доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАМН. Наталья Сергеевна прожила наполненную событиями, яркую и красивую жизнь. Мы не скоро привыкнем к мысли, что ее уже никогда не будет рядом с нами...

Наталья Сергеевна Кисляк родилась в Саратове 4 августа 1926 г. В 1949 г. она с отличием окончила Саратов-

ский медицинский институт, после чего в течение 3 лет работала участковым педиатром. С 1952 г. вся дальнейшая профессиональная деятельность Н.С. Кисляк была связана с Москвой, 2-м Московским медицинским институтом им. Н.И. Пирогова, кафедрой факультетской педиатрии и Морозовской детской клинической больницы (ДКБ). Наталья Сергеевна прошла путь от ассистента до заведующей кафедрой. Основным направлением ее научного поиска стала детская гематология и лейкозоология, которым была посвящена ее докторская диссертация. В учение о лейкозах детского возраста ею были внесены фундаментальные знания: показана роль нарушений триптофанового обмена в развитии врожденного лейкоза, создана цитологическая классификация лейкоза, разработаны и внедрены методы иммунотерапии лейкоза у детей.

По инициативе Н.С. Кисляк в Морозовской ДКБ создается первое в СССР детское гематологическое отделение, открывается амбулаторно-консультативный прием детей с заболеваниями крови. В 1966 г. Н.С. Кисляк становится заведующей кафедрой факультетской педиатрии (ныне кафедра детских болезней № 1) и создает при кафедре научно-исследовательскую лабораторию детской гематологии. Ученики Натальи Сергеевны изучали и другие заболевания системы крови у детей: геморрагический васкулит, гемолитические анемии, тромбоцитопении, нейтропении. По сути, при непосредственном участии Н.С. Кисляк сформировалось новое направление педиатрии — гематология и лейкозоология детского возраста, а кафедра стала родоначальником детской гематологии в нашей стране.

Н.С. Кисляк является автором более 400 научных работ, под ее руководством было защищено 72 диссертации, из них 14 докторских. Фундаментальные исследования Н.С. Кисляк и ее многочисленных учеников в области детской гематологии сформировали школу детских гематологов нашей страны. В 1974 г. ее избирают членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР. Проведенные ею исследования в области детского лейкоза ложатся в основу создания монографий «Острый лейкоз у детей», «Клетки крови в норме и патологии» и «Атлас клеток крови в норме и при патологии у детей». Высоким признанием профессиональных заслуг Н.С. Кисляк стала академическая премия им. М.С. Маслова (1978) за выпущенные монографии «Клетки крови в норме и патологии», «Атлас клеток крови в норме и при патологии у детей».

В течение ряда лет Наталья Сергеевна была деканом педиатрического факультета, постоянно отстаивая позиции педиатрического образования и совершенствуя программу обучения по детским болезням. Ее яркие эмоциональные лекции, которым аплодировали студенты, ординаторы, практические врачи, ученые, вошли в историю педагогики высшей школы, поскольку являются примером неповторимого ораторского мастерства и логического построения мысли.

Будучи сама талантливым и многогранным ученым, Н.С. Кисляк всегда много времени посвящала развитию инноваций, совершенствованию учебно-методической и преподавательской работы на кафедре, которой она руководила в течение 28 лет.

В 1994–2007 гг. она работала научным консультантом кафедры детских болезней № 1 и по-прежнему читала блестящие лекции, принимала активное участие в методических совещаниях, проведении клинических обходов. Неоднократно председательствовала на клинко-анатомических и научных конференциях, проводимых в Морозовской ДКБ.

Неординарное мышление и огромная работоспособность Натальи Сергеевны позволили вести на кафедре новаторские изыскания не только в сфере гематологии, но и в других актуальных областях педиатрии. Так, одна из ее учениц, профессор Н.А. Белоконь, в начале 1970-х годов проводит на кафедре новейшие научные разработки по детской кардиологии. Другая ученица — профессор Г.А. Самсыгина — в середине 1970-х годов возглавила научные исследования по неонатологии. Продолжением научно-исследовательской работы кафедры в области детской онкогематологии стало создание НИИ детской гематологии МЗ РФ, научный штат которого в основном составили сотрудники кафедры и лаборатории детской гематологии, а его директором стал также ученик Н.С. Кисляк — член-корреспондент РАМН, профессор А.Г. Румянцев. Часть сотрудников и выпускников кафедры вошли в состав НИИ детской онкологии и гематологии РАМН. За воспитание плеяды выдающихся деятелей педиатрии в 2003 г. ей было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

С 1966 по 1980 гг. Н.С. Кисляк работала заместителем министра здравоохранения РСФСР, курировала вопросы помощи матерям и детям, проявляя при этом невиданные организаторские способности, гуманитарную направленность взглядов и упорство в совершенствовании педиатрической службы. Одновременно она являлась членом Бюро Европейской ассоциации ВОЗ по педиатрическому образованию, председателем Центральной методической комиссии по преподаванию педиатрии при Минздраве СССР, членом Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по охране материнства и детства и членом Президиума Комитета советских женщин.

Государство и правительство высоко оценили многогранную деятельность ученого-педиатра, педагога и организатора здравоохранения Натальи Сергеевны Кисляк, наградив ее многими орденами и медалями, в числе которых «Орден Трудового Красного Знамени».

С 1969 г. и до последнего вздоха Наталья Сергеевна была бессменным главным редактором журнала «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского». Она свято чтит традиции старейшего в нашей стране педиатрического медицинского издания еще со времен совместной работы с первым главным редактором журнала — академиком Г.Н. Сперанским. Обладая поистине энциклопедическими знаниями, она превратила заседания редколлегии в своеобразные научные сессии, где тщательно и скрупулезно отбирались материалы для публикации.

Для всех нас Наталья Сергеевна — символ жизненного успеха, высочайшего профессионального мастерства, научного поиска и открытий. За многие десятилетия своей яркой и самоотверженной научно-педагогической деятельности она воспитала огромное число талантливых ученых, практических врачей-педиатров и организаторов детского здравоохранения, работающих во всех уголках нашей огромной страны.

Мы благодарны судьбе, что на какой-то промежуток времени нам довелось вместе с ней работать и учиться у нее. Масштаб всего созданного Натальей Сергеевной Кисляк, наверное, нам еще только предстоит оценить.

Невозможно передать словами нашу скорбь, печаль, боль от безвозвратной потери...

Любовь к Вам, дорогая Наталья Сергеевна, будет всегда в наших сердцах!

*Многочисленные ученики и последователи:
сотрудники и коллеги РГМУ,*

кафедры детских болезней № 1,

Морозовской детской клинической больницы,

члены редколлегии журнала «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского»