

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., проф., 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., проф., член-корр. РАМН

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

Ботвиньева В.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.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

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., проф., 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., член-корр. РАМН

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), д.м.н., 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. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. 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

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 5/ № 6/ 2008

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	А.Г. Гайворонская, М.Г. Галицкая
6	НОВАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
	М.В. Федосеенко, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова
8	ЭПОХА КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
	А.С. Колбин, А.Б. Иванюк, А.В. Харчев
16	ОСЕЛЬТАМИВИР В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ)
	РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	А.А. Болова, Е.В. Уварова, М.Н. Якушенко
22	ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА И ИСХОДНОГО ТОНУСА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕВОЧЕК 8–17 ЛЕТ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	Д.В. Кукушкин, Т.А. Кузнецова, Т.М. Нечаева
26	ФАКТОРЫ РИСКА И СТРУКТУРА ЗАДЕРЖЕК НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВА ДИАГНОСТИКИ НА ПЕДИАТРИЧЕСКОМ УЧАСТКЕ
	Т.В. Куличенко, Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова
30	ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ ПОДРОСТКОВ С ТЯЖЕЛОЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
	В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко, О.А. Терентьева
35	ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
	И.В. Давыдова, Г.В. Яцык, О.Ф. Лукина, О.В. Тресорукова
42	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СТЕРОИДОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ ЖИЗНИ
	Л.Л. Нисевич, А.А. Адиева, Д.Б. Меджидова, И.Г. Сулейманова, З.С. Гаджиева, В.М. Шищенко, А.А. Куц
45	ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН К БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПЛОДА И РЕБЕНКА
	И.М. Гайдук, Д.С. Коростовцев, О.В. Трусова
52	ПРИМЕНЕНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ПЫЛЬЦОЙ ДЕРЕВЬЕВ
	Г.В. Кузнецова, А.Г. Ильин
58	МИНЕРАЛИЗАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
	С.Н. Зоркин, Т.Н. Гусарова, С.А. Борисова
62	М-ХОЛИНОЛИТИКИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКЕ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМИ УРОПАТИЯМИ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
	А.В. Рябцева, Д.К. Фомин, С.П. Яцык, С.М. Шарков, К.С. Абрамов
67	ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Е.С. Кешишян, Г.Ю. Семина
75	ЖАРОПОНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА
	Т.Г. Маланичева, Л.А. Бареева
79	ОСОБЕННОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ
	Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева
83	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОМ РЕФЛЮКСЕ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА
	Н.В. Осипова, Л.С. Намазова, Е.С. Захарова
87	ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ ПРИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТАХ
	И.А. Громов, Р.М. Торшхоева
94	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИВИТАМИНОВ У ШКОЛЬНИКОВ
	О.А. Мубаракшина
97	АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
	А.С. Колбин, М.А. Бразоль, А.Л. Егоров, А.Г. Баиндурашвили, Н.Н. Климко
102	УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАСПОФУНГИНА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ОБШИРНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИНВАЗИВНЫМ КАНДИДОЗОМ
	ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
106	ПРИКАЗ № 621 от 5 НОЯБРЯ 2008 Г. «О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОТ 26 НОЯБРЯ 2004 Г. № 283 «О ГЛАВНЫХ ВНЕШТАТНЫХ СПЕЦИАЛИСТАХ-ЭКСПЕРТАХ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
112	ПРИКАЗ № 622 от 5 НОЯБРЯ 2008 Г. «ОБ ЭКСПЕРТНОМ СОВЕТЕ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
120	ШЕСТАЯ ВСЕМИРНАЯ ВСТРЕЧА ЭКСПЕРТОВ ПО РЕСПИРАТОРНЫМ ВИРУСАМ. ВЕНА, АВСТРИЯ, ОКТЯБРЬ, 2008
	КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
	Б.К. Шамов, С.М. Шарков, С.П. Яцык
123	СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ МЕГАУРЕТЕРА У ДЕТЕЙ
125	КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

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

Arkhotuk 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, professor, 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, professor, 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

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

Konova S.R. (Moscow), PhD, professor

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, professor, 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

Poliakov 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, RAMS cor. member

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), PhD, 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

Yatsyik 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 № 6

CONTENT

	EDITOR-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	VACCINATION IN MODERN WORLD
	A.G. Gayvoronskaya, M.G. Galitskaya
6	A NEW VACCINE FOR THE PREVENTION OF THE CERVICAL CANCER
	M.V. Fedoseyenko, M.G. Galitskaya, L.S. Namazova
8	ERA OF CONJUGATE VACCINES: INTERNATIONAL EXPERIENCE OF SUCCESSFUL APPLICATION
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin, A.B. Ivaniuk, A.V. Kharchiov
16	OSELTAMIVIR IN PEDIATRIC PRACTICES (WORLD'S APPLICATION EXPERIENCE)
	REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN AND TEENAGERS
	A.A. Bolova, Ye.V. Uvarova, M.N. Yakushenko
22	EVALUATION OF THE BODY ADAPTIVE POTENTIAL AND ORIGINAL OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM TONE IN GIRLS AGED FROM 8 TO 17
	ORIGINAL ARTICLES
	D.V. Kukushkin, T.A. Kuznetsova, T.M. Nechaeva
26	RISK FACTORS AND STRUCTURE OF DELAYS OF NERVOUS-PSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT OF EARLY AGE CHILDREN: OPPORTUNITIES AND PROSPECT OF DIAGNOSTICS IN PEDIATRIC CARE
	T.V. Kulichenko, R.M. Torshkhoyeva, L.S. Namazova
30	OMALIZUMAB-BASED TREATMENT OF TEENAGERS, SUFFERING FROM SEVERE ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA
	V.N. Panfilova, T.Ye. Taranushenko, O.A. Terentieva
35	TREATMENT ESTIMATION OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS BY ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS
	I.V. Davydova, G.V. Yatsyk, O.F. Lukina, O.V. Tresorukova
42	INHALANT GLUCOCORTICOID APPLICATION EXPERIENCE AMONG INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN THE FIRST HALF YEAR OF LIFE
	L.L. Nisevich, A.A. Adiyeva, D.B. Medzhidova, I.G. Suleymanova, Z.S. Gadzhiyeva, V.M. Shishchenko, A.A. Kushch
45	PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION OF WOMEN AND ITS INFLUENCE TO THE FETUS AND CHILD HEALTH
	I.M. Gaiduk, D.S. Korostovtsev, O.V. Trusova
52	SUBLINGUAL SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HAY FEVER CAUSED BY TREE POLLEN IN CHILDREN
	G.V. Kuznetsova, A.G. Ilyin
58	MINERALIZATION OF BONE TISSUES AMONG CHILDREN WITH DIFFERENT LEVELS OF PHYSICAL DEVELOPMENT
	S.N. Zorkin, T.N. Gusarova, S.A. Borisova
62	M-CHOLINOLYTICS IN PREOPERATIVE PREPARATION OF CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE UROPATHIES
	LITERATURE REVIEWS
	A.V. Riabtseva, D.K. Fomin, S.P. Yatsyk, S.M. Sharkov, K.S. Abramov
67	HISTORICAL ASPECTS OF THE VESICoureTERAL REFLUX STUDY AMONG CHILDREN
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	Ye.S. Keshishian, G.Yu. Siomina
75	ANTIFEBRILE THERAPY IN INFANTS
	T.G. Malanicheva, L.A. Bareyeva
79	DIET THERAPY PECULIARITIES IN THE EVENT OF SEVERE ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS ON ARTIFICIAL FEEDING
	E.A. Vishniova, A.A. Alekseyeva
83	APPLICATION OF AMINO-ACID MIXTURE AGAINST ESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN WITH COW MILK ALLERGY
	N.V. Osipova, L.S. Namazova, Ye.S. Zakharova
87	ECHOGRAPHY POTENTIAL IN DIAGNOSTICS OF THE KNEE JOINT IMPAIRMENT IN THE EVENT OF THE JUVENILE ARTHRITIDES
	I.A. Gromov, R.M. Torshkhoyeva
94	MULTIVITAMIN EXPERIENCE IN SCHOOLCHILDREN
	O.A. Mubarakshina
97	APPLICABILITY OF THE NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN FEVER THERAPY OF CHILDREN
	CLINICAL OBSERVATION
	A.S. Kolbin, M.A. Brazol, A.L. Yegorov, A.G. Bayindurashvili, N.N. Klimko
102	SUCCESSFUL APPLICATION OF CASPOFUNGIN TO AN INFANT WITH A MAJOR BURNING INJURY COMPLICATED BY INTRUSIVE CANDIDOSIS
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
106	ORDER № 621 AS OF NOVEMBER 5, 2008 ON THE AMENDMENTS TO THE ORDER OF THE MINISTRY OF PUBLIC HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION NO. 283 AS OF NOVEMBER 26, 2004 ON THE CHIEF EXTERNAL EXPERTS OF THE MINISTRY OF PUBLIC HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION
112	ORDER № 622 AS OF NOVEMBER 5, 2008 ON THE EXPERT PUBLIC HEALTH COUNCIL OF THE MINISTRY OF PUBLIC HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
120	SIXTH GLOBAL MEETING OF RESPIRATORY VIRUS EXPERTS. VIENNA, AUSTRIA, OCTOBER 2008
	SHORT MESSAGES
	B.K. Shamov, S.M. Sharkov, S.P. Yatsyk
123	MODERN VIEWS ON THE MEGALOURETER FORMATION PATHOGENESIS IN CHILDREN
125	CONFERENCE OF YOUNG SCIENTIST

Обращение главного редактора



Дорогие друзья, коллеги, сподвижники и сподвижницы!

Вот и пролетел еще один год нашей с вами дружбы. И пролетел он, безусловно, как-будто бы чересчур быстро — буквально только вчера мы с вами обсуждали итоги 2007-го года, а вот, пожалуйста, уже и 2008-й на излете.

Этот год был непростым для страны, но успешным в плане восстановления международного авторитета России. И мы, российские педиатры, все почувствовали это. Конечно, было мучительно больно узнавать, что в новых «горячих точках» нашей страны в результате военных действий вновь гибнут дети, страдают семьи, пропадают люди — тоже чьи-то родственники и близкие. Безумно тяжело лечить детей, пострадавших от войны, — потому что это противоестественно! Дети должны быть здоровыми, жить долго и счастливо, а наша задача — сохранять это здоровье или, где нужно, восстанавливать.

Но, может, именно эти тяжелые испытания вновь заставляют нас сплотиться и стать еще сильнее. И очень символично, что успехи российской дипломатии на самом высоком уровне сопровождались успехами нашей «педиатрической дипломатии». Да, нам удалось отстоять наш первый и потому особенно дорогой нам Европейский конгресс педиатров, который, повторюсь еще раз, впервые в истории Советского Союза и России будет проходить с 3 по 6 июля 2009 года в Москве. Мы работаем для успеха этого конгресса вместе со всей страной (есть соответствующие Распоряжения Президента Правительства РФ В.В. Путина и мэра Москвы Ю.М. Лужкова; Министр здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голикова возглавляет наш организационный комитет). Но нам очень помогают наши коллеги из Европейской педиатрической ассоциации. Мы вместе готовим и очень интересную научную программу (а в научный комитет входят ведущие педиатры и другие специалисты, работающие с детьми, из России, стран СНГ, зарубежья), и очень интересную культурную программу. Так что имейте в виду — начало июля станет Праздником Педиатрии. А может в будущем мы будем праздновать не только День медицинского работника и День защиты детей — но и День Педиатра — именно так, с большой буквы.

Так что, как говорится, педиатры всех стран, объединяйтесь!

С Новым Годом, дорогие друзья, с Новым Годом!

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

DEAR FRIENDS, COLLEAGUES, ASSOCIATES!

ANOTHER YEAR OF OUR FRIENDSHIP HAS PASSED. IT PASSED AS IF TOO FAST. IT SEEMS THAT WE DISCUSSED THE 2007 RESULTS ONLY YESTERDAY AND NOW THE YEAR 2008 IS ALMOST OVER AS WELL.

THIS YEAR WAS NOT THAT SIMPLE FOR OUR COUNTRY YET PRETTY SUCCESSFUL AS FAR AS RUSSIA'S INTERNATIONAL AUTHORITY RECOVERY IS CONCERNED. AND WE, RUSSIAN PEDIATRICIANS, EVERY ONE OF US FELT IT. OF COURSE, IT WAS BITTERLY PAINFUL TO KNOW THAT CHILDREN ARE DYING, FAMILIES ARE SUFFERING, PEOPLE ARE GETTING LOST IN THE NEW FLASHPOINTS OF OUR COUNTRY THROUGH THE MILITARY ACTIONS. THEY ARE ALL SOMEONE'S RELATIVES. IT IS EXTREMELY SAID TO TREAT CHILDREN, WHO SUFFERED FROM THE WAR, AS IT IS JUST UNNATURAL! CHILDREN SHOULD BE HEALTHY, LIVE HAPPILY AND FOR LONG, WHEREAS OUR TASK IS TO KEEP THEIR HEALTH OR WHERE REQUIRED RESTORE IT.

BUT PERHAPS THIS HEARTRENDING EXPERIENCE MAKES US STICK TOGETHER AGAIN AND BECOME MUCH STRONGER. AND THIS IS VERY SYMBOLIC THAT SUCCESS OF THE RUSSIAN DIPLOMACY AT A HIGH POLITICAL LEVEL WAS ACCOMPANIED BY THE SUCCESS OF OUR «PEDIATRIC DIPLOMACY». YES, WE WERE LUCKY TO DEFEND AND SAVE OUR FIRST AND THEREFORE ALL THE MORE DEAR TO US EUROPEAN CONGRESS OF PEDIATRICIANS, WHICH, LET ME REITERATE IT, WILL BE HELD IN MOSCOW FROM JULY 3 THROUGH JULY 6 FOR THE VERY FIRST TIME IN THE HISTORY OF THE SOVIET UNION AND RUSSIA. WE DO WORK FOR THE SUCCESS OF OUR CONGRESS IN CONSORT WITH OUR ENTIRE COUNTRY (THERE ARE RELEVANT ORDERS FROM PRIME MINISTER OF THE RUSSIAN FEDERATION V.V. PUTIN AND MOSCOW MAYOR YU.M. LUZHKOVA; MINISTER OF THE PUBLIC HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT OF THE RUSSIAN FEDERATION T.A. GOLIKOVA IS THE HEAD OF OUR ORGANIZING COMMITTEE). BUT WE HAVE GOT A GOOD DEAL OF HELP AND ASSISTANCE FROM OUR COLLEAGUES OF THE EUROPEAN PEDIATRIC ASSOCIATION. TOGETHER WE ARE PREPARING A VERY INTERESTING SCIENTIFIC PROGRAM (AND THE SCIENTIFIC COMMITTEE INCLUDES THE LEADING PEDIATRICIANS AND OTHER EXPERTS FROM RUSSIA, CIS AND OTHER FOREIGN COUNTRIES, WHO ARE WORKING WITH CHILDREN) AND A VERY INTERESTING CULTURAL PROGRAM. SO KEEP IN MIND THAT EARLY JULY WILL BECOME A PEDIATRIC HOLIDAY INDEED. PERHAPS, IN FUTURE WE WILL CELEBRATE NOT ONLY THE MEDICAL PROFESSION DAY AND INTERNATIONAL CHILDREN'S DAY BUT ALSO PEDIATRICIAN'S DAY — A REAL DAY.

SO, AS THE PHRASE GOES, PEDIATRICIANS OF THE WORLD UNITE!

HAPPY NEW YEAR, DEAR FRIENDS, HAPPY NEW YEAR!

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

Вакцинация в современном мире

А.Г. Гайворонская, М.Г. Галицкая

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новая вакцина для профилактики рака шейки матки

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ОДНА ИЗ САМЫХ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОСТИ — ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ. КАК ИЗВЕСТНО, ЭТО САМАЯ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩАЯСЯ ИНФЕКЦИЯ, ПЕРЕДАЮЩАЯСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ. ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ОТВЕТСТВЕНЕН ЗА РАЗВИТИЕ ТАКОЙ ГРОЗНОЙ ПАТОЛОГИИ, КАК РАК ШЕЙКИ МАТКИ. ЕДИНСТВЕННЫМ ВОЗМОЖНЫМ МЕТОДОМ ПРОФИЛАКТИКИ ЯВЛЯЕТСЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ЭТОГО ВИРУСА. АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С НОВОЙ ДВУХВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЙ ЗАЩИТУ ОТ НАИБОЛЕЕ ОНКОГЕННЫХ ТИПОВ ВИРУСА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ПРОФИЛАКТИКА, ВАКЦИНАЦИЯ.

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна,
педиатр-иммунолог отделения
вакцинопрофилактики детей
с отклонениями состояния здоровья
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-20-92
Статья поступила 11.09.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

6

По эпидемиологическим оценкам, вирусом папилломы человека (ВПЧ) в мире инфицировано 9–13% населения, или приблизительно, 630 млн человек. В течение жизни риск встречи с возбудителем — ВПЧ — составляет для женщины около 85% [1]. Вирус папилломы человека относится к ДНК-содержащим вирусам. Вирус обладает тропностью к эпителию генитальной области, и способен персистировать в эпителии нижних отделов половых путей длительное время. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызывать характерные изменения. Большинство папилломавирусных инфекций являются доброкачественными и транзиторными, однако, персистирующая инфекция онкогенными типами ВПЧ может привести к развитию рака шейки матки (РШМ), рака вульвы, влагалища, полового члена и ануса. В большинстве случаев развитие рака связано с инфицированием двумя типами вируса — ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (причем, вирус 18 типа обнаруживается в 2 раза реже вируса 16 типа), ответственными примерно за 70% случаев рака шейки матки, который в настоящее время занимает лидирующие позиции по показателям женской смертности от онкологических болезней [2]. Третье и четвертое места по распространенности занимают ВПЧ 31-го и 45-го генотипов. Важно помнить, что встречается 2 гистологических типа злокачественных новообразований шейки матки: плоскоклеточный рак из плоскоклеточного эпителия эктоцервикса и аденокарцинома из цилиндрического эпителия. При этом, аденокарцинома — наиболее сложный для диагностики тип опухоли. Плоскоклеточный рак вызывают ВПЧ 16-го и 31-го генотипов, а аденокарциному — ВПЧ 18-го и 45-го типов. До последнего времени единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась его вторичная профилактика — скрининговые программы, направленные на своевременное выявление и лечение болезней, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. По современной классификации данные предраковые заболевания обозначаются термином «цервикальная интраэпителиальная неоплазия», сокращенно CIN. Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности его первичной профилактики путем создания вакцин, предупреждающих инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека [3]. На сегодняшний день в мире существуют две вакцины против ВПЧ. Вакцина против 2-х онкогенных типов ВПЧ (16, 18) и 2-х неонкогенных типов ВПЧ (6, 11) «Гардасил» была зарегистрирована в июне 2006 г. в США, в России — в ноябре 2006 г. [4]. А в июле 2007 г. в Австралии впервые была зарегистрирована другая вакцина против двух типов ВПЧ (16 и 18) «Церварикс» (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) [5]. К концу 2008 года эта вакцина зарегистрирована уже в 88 странах, в том числе на пост-

A.G. Gayvoronskaya, M.G. Galitskaya

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

A new vaccine for the prevention of the cervical cancer

THE ARTICLE DEALS WITH THE ONE OF THE MOST URGENT PROBLEMS OF THE MODERN WORLD — VIRAL PAPILLOMA. AS IS KNOWN, THIS IS THE MOST WIDELY SPREAD SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION. HUMAN PAPILLOMA VIRUS IS RESPONSIBLE FOR THE DEVELOPMENT OF SUCH A HAZARDOUS PATHOLOGY AS CERVICAL CANCER. THE ONLY METHOD TO PREVENT IT IS THE VACCINATION AGAINST THIS VIRUS. THE AUTHORS INTRODUCE THE NEW VACCINE AGAINST THE VIRAL PAPILLOMA, ENSURING PROTECTION FROM THE MOST ONCOGENOUS TYPES OF VIRUSES.

KEY WORDS: VIRAL PAPILLOMA, CERVICAL CANCER, PREVENTION, VACCINATION.

советском пространстве — России, Украине, Белоруссии, Казахстане, Молдове, Азербайджане и Грузии. Изучение иммуногенности, реактогенности и эффективности двухвалентной вакцины началось в США, Канаде и Бразилии в 2001 г. с клинических испытаний, в которых приняло участие 1113 женщин и девушек в возрасте от 15 до 25 лет, серонегативных в отношении 16 и 18 типов ВПЧ [6]. В дальнейшем в это исследование были включены более 30 000 женщин из 25 стран мира (как серонегативных, так и с персистирующей ВПЧ-инфекцией) в возрасте от 10 до 55 лет [7]. Защищая от заражения самыми распространенными типами вируса папилломы человека, а именно 16-м и 18-м, двухвалентная вакцина помогает предотвратить такие серьезные заболевания, как рак шейки матки, рак вульвы и влагалища, а также дисплазию шейки матки [8]. Каждая доза вакцины содержит 20 мкг L1 вирусоподобных частиц 16-го типа, 20 мкг L1 вирусоподобных частиц 18-го типа вируса папилломы человека и инновационную адъювантную систему AS04. AS04 состоит из 50 мкг монофосфорил липида А (МФЛ А) — неспецифического стимулятора иммунной системы, комбинированного с 500 мкг гидроксида алюминия. При этом L1 вирусоподобные частицы и монофосфорил липид А адсорбированы на частицах гидроксида алюминия. L1 вирусоподобные частицы высокоиммуногенны, т.к. имеют антигенную активность и внешнее сходство (по форме и размеру) с вирусом, вызывающим папилломавирусную инфекцию [9]. Впервые запатентованная компанией ГлаксоСмитКляйн адъювантная система AS04 была применена в вакцине «Энджерикс В» для формирования иммунного ответа у пациентов с иммунодефицитными состояниями [10]. Эта система была включена в вакцину против ВПЧ также для обеспечения выраженного иммунного ответа, по продолжительности превосходящего таковой при использовании солей алюминия в качестве адъюванта. Титр антител при использовании AS04 был минимум вдвое выше в течение четырех лет после введения первой дозы, а количество В лимфоцитов памяти превосходило приблизительно вдвое на протяжении двух лет после введения первой дозы [11]. Использование AS04-системы особенно важно для предотвращения болезней, обусловленных длительной персистенцией вируса, так как защиты после перенесенной естественной ВПЧ-инфекции не всегда достаточно для предотвращения персистенции ВПЧ или последующего повторного инфицирования [12]. В рандомизированном двойном слепом исследовании вакцина про-

тив ВПЧ-инфекции 16-го и 18-го типов продемонстрировала высокую эффективность у женщин всех возрастных групп (от 10 до 55 лет) [13].

Согласно данным, представленным на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2006 г., у 100% женщин во всех возрастных группах, получивших вакцину, содержащую AS04 в качестве адъюванта, через месяц после завершения курса вакцинации был получен выраженный антителы иммунный ответ против ВПЧ 16 и ВПЧ 18 [7]. Во всех возрастных группах уровень антител к 7-му и 12-му месяцам (после законченного курса вакцинации) был значительно выше по сравнению с иммунитетом, приобретенным на фоне естественной инфекции [12]. Вакцина против рака шейки матки продемонстрировала эффективную защиту против персистирующего носительства 16 и 18 типов ВПЧ и 100% защиту от связанных с ним цервикальных интраэпителиальных поражений (CIN 1 и CIN 2) в течение 5,5 лет после вакцинации [12, 14]. Интересно отметить, что иммунный ответ на вакцинацию «Церварикс» оказался почти в два раза выше у 10–14-летних девочек и девушек по сравнению с 15–25-летними девушками и женщинами [15]. Особого внимания заслуживает тот факт, что данная вакцина вызывает у 73,3% привитых (Инструкция по применению, Gall, AACR, 2007) перекрестный иммунитет против других типов ВПЧ (в частности против 31-го и 45-го онкогенных типов), что также было подтверждено в процессе исследований (наблюдения велись 6,4 года и продолжаются в настоящий момент) [12, 14]. В целом можно отметить, что двухвалентная вакцина компании GSK высоко иммуногенна и хорошо переносима всеми возрастными группами [13].

В заключение необходимо сказать, что рак шейки матки и другие ВПЧ-обусловленные заболевания являются значительной проблемой здравоохранения. Вакцина против наиболее важных ВПЧ-типов может существенно уменьшить распространенность этих заболеваний в мире. На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ — это единственная и уникальная возможность провести как первичную профилактику, так и снизить носительство и персистенцию вируса папилломы человека.

Опыт индустриальных и развивающихся стран показал, что вакцинопрофилактика рака шейки матки — экономически выгодно обществу. Множество стран к настоящему моменту ввели вакцинацию против РШМ в программы профилактических прививок и приступили к их реализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г.Н. Минкина. Рак шейки матки и другие заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека, — можно ли их предотвратить? Доклад на Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины», 30 марта 2007 года, Москва.
2. DiMaio D., Liao J.B. Human papillomaviruses and cervical cancer // *Adv. Virus Res.* — 2006. — V. 66. — P. 125–159.
3. Намазова Л.С. О новой вакцине, предотвращающей рак шейки матки. // *Педиатрическая фармакология.* — 2006. — Т. 3, № 6. — С. 55–57.
4. Баранов А.А., Намазова Л.С. Перспективы вакцинации детей и подростков против папилломавирусной инфекции — новые возможности в профилактике рака. Доклад на Научно-практической конференции «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины», 30 марта 2007 года, Москва.
5. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. College Statement: Guidelines for HPV vaccine. July 2007. No. C-Gyn 18.
6. Инструкция по применению вакцины «Церварикс».
7. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — № 348. — P. 518–527.
8. GSK Biologicals GDS, 31 Jan 2007.
9. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus // *Vaccine.* — 2006. — V. 24, Suppl. 1. — P. 16–22.

10. Garçon N., Chomez P., Marcelle Van Mechelen GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives // *Vaccine.* — 2007. — V. 6, № 5. — P. 723–739.
11. Sandra L., Hanon E., Moris P. et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only // *Vaccine.* — 2006. — № 24. — P. 5937–5949.
12. Keam S., Harper D. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix] // *Drugs.* — 2008. — V. 68, № 3. — P. 359–372.
13. Schwarz T.F., Dubin G.O. An AS04 containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15–55 years old. American Society of Clinical Oncology (ASCO) on 5 June 2006 (abstract no. 1008).
14. Gall S.A., Teixeira J., Wheeler C.M. et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine [abstract no. 4900]. American Association for Cancer Research Annual Meeting Proceedings; 2007 Apr 14–18; Los Angeles (CA).
15. Dubin G. Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens/Adolescents. Abstract LB2-8. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Dec 2005.

Вакцинация в современном мире

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

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛИСАХАРИДНЫХ И КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ, МЕНИНГОКОККОВОЙ И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЙ И ПОДЧЕРКИВАЕТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВО ПРИМЕНЕНИЯ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН. ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О ДОСТИГНУТЫХ УСПЕХАХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ УКАЗАННЫХ ИНФЕКЦИЙ ЗА РУБЕЖОМ. ПРОДЕМОНСТРИРОВАНО ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВКЛЮЧЕНИЯ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ В ПРОГРАММЫ ИММУНИЗАЦИИ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ МИРА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ, МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ, ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВАКЦИНАЦИЯ, ВИДЫ ВАКЦИН, ДЕТИ.

8

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
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-20-92
Статья поступила 15.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Инфекции, вызванные капсульными бактериями, к которым относятся гемофильная палочка типа b, пневмококк, менингококк, признаны ведущим источником смертности и заболеваемости среди детей раннего возраста, а также пожилых людей и иммунокомпрометированных лиц [1–4]. Полисахаридная капсула признана главным фактором вирулентности этих патогенов [5]. Например, некоторые серотипы пневмококков, утратившие способность к образованию капсулы, становятся авирулентными. С другой стороны, капсульный полисахарид является основным антигеном, к которому вырабатываются антитела при заболевании или носительстве. Бактерийные полисахаридные антигены относятся к разряду Т-независимых и вызывают образование антител преимущественно класса IgM. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы бактерий, выделяют их серотипы.

Именно вакцинация считается одним из наиболее эффективных методов предупреждения и возможности контроля над заболеваемостью, вызываемой капсульными бактериями. Полисахаридные вакцины, разработанные почти 40 лет назад, были первыми, успешно предотвращающими эти заболевания.

В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ (рис. 1). Полисахаридные вакцины используют высокоочищен-

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

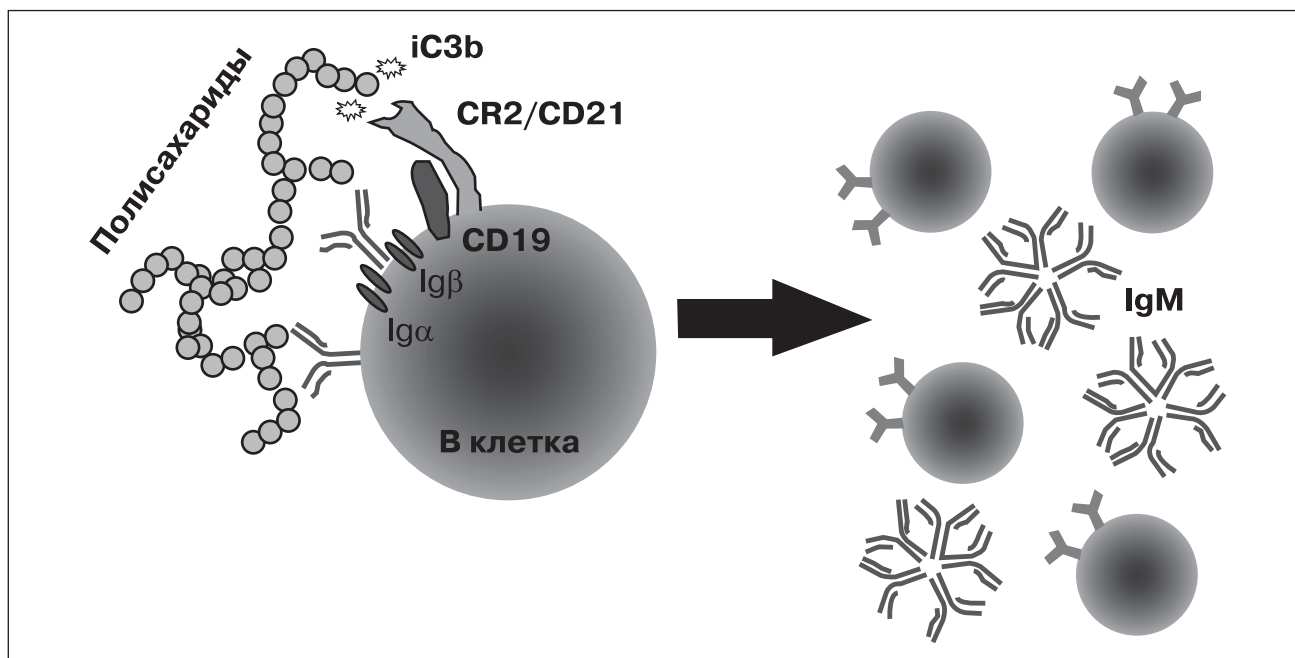
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Era of conjugate vaccines: international experience of successful application

THE ARTICLE HIGHLIGHTS COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE POLYSACCHARIDE AND CONJUGATE VACCINES AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION, MENINGOCOCCOSIS AND HAEMOPHILUS INFLUENZA. THE AUTHOR STRESSES THE ADVANTAGE OF THE CONJUGATE VACCINES. THE RESEARCHER PROVIDES THE DATA ON THE ACHIEVED SUCCESS AS TO THE APPLICATION OF THE CONJUGATE VACCINES AGAINST THE SAID INFECTIONS ABROAD AND DEMONSTRATES A SIZABLE REDUCTION IN THE MORBIDITY WITH DIFFERENT FORMS OF PNEUMOCOCCAL INFECTION, RESULTING FROM THE CONJUGATE PNEUMOCOCCAL VACCINE INTRODUCED TO THE IMMUNIZATION PROGRAM IN THE DEVELOPED NATIONS OF THE WORLD.

KEY WORDS: PNEUMOCOCCAL INFECTION, MENINGOCOCCOSIS, HAEMOPHILUS INFLUENZAE, VACCINE, TYPES OF VACCINES, CHILDREN.

Рис. 1. Т-независимый иммунный ответ. Взаимодействие между полисахаридным антигеном и В клетками [1]



ные капсульные полисахариды в качестве антигенов, которые активируют В лимфоциты, и это взаимодействие ведет к запуску клональной экспансии В лимфоцитов и производству ими антител класса IgM (схема иммунного ответа). При таком механизме иммунного ответа выработанная защита не долговременна и не способствует развитию иммунологической памяти. Также существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2-х лет, так как Т-независимые антигены трудно распознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

Кроме того, проведенными исследованиями был доказан факт формирования иммунологической гипореактивности в результате повторных ревакцинаций менингококковых и пневмококковых полисахаридных вакцин, при этом бустерные дозы вызывали выработку более низких титров антител, чем при первичной вакцинации [1, 6].

Значительным «прорывом» в вопросах разработки и усовершенствования вакцин стало изобретение процесса конъюгации в середине 80-х гг. прошлого столетия, благодаря которому полисахаридный антиген связывается с носителем (табл. 1) [1, 2]. При этом число возможных белков-носителей для полисахаридного антигена чрезвычайно ограничено. К ним относятся: столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин, CRM197 (детоксифицированный дифтерийный анатоксин), PRP-OMP (белок наружной мембраны *Neisseria meningitidis*) и протеин D. В результате конъюгации иммунный ответ становится Т-зависимым (рис. 2). В клетка распознает полисахаридный антиген, одновременно захватывая белок-носитель, обрабатывая и презентуя его Т клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимуще-

ственно с IgM и IgG₂ на IgG₁ тип, связанный с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки; а также для родственного созревания и выработки В клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной.

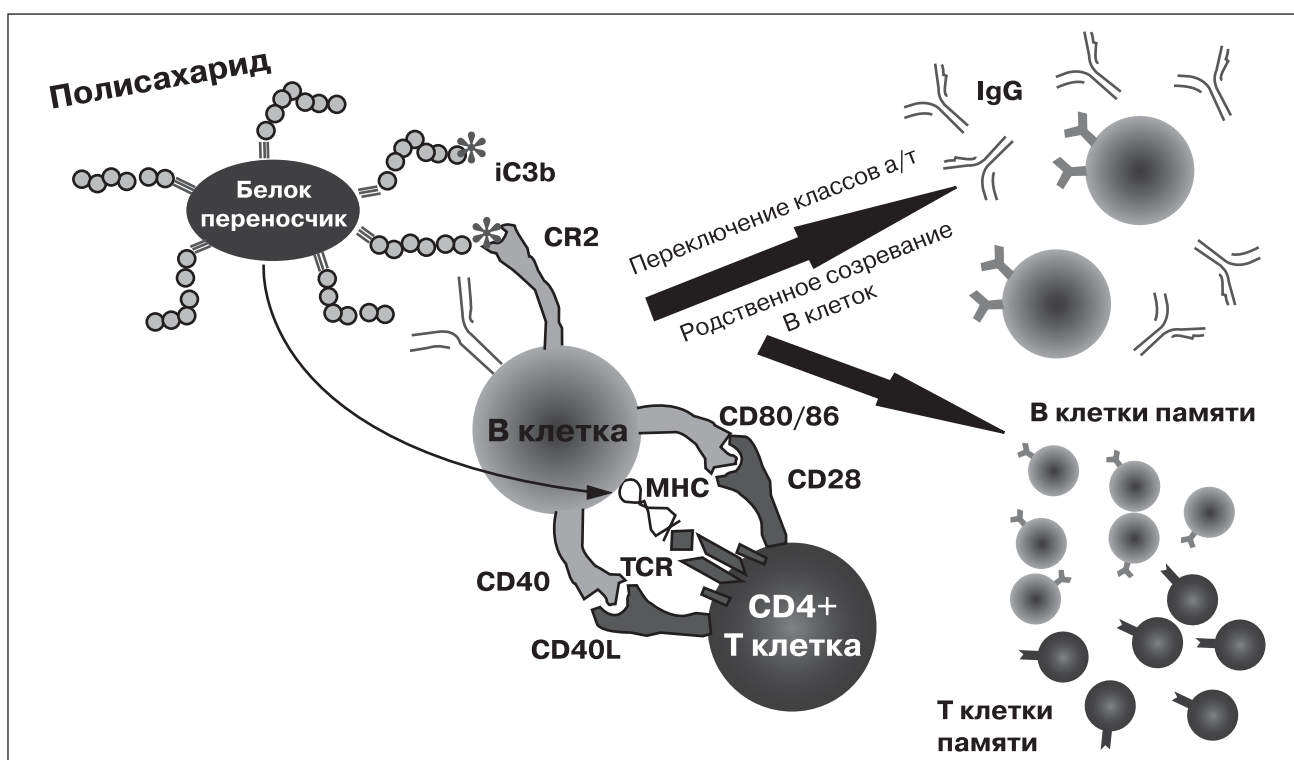
Конъюгированный антиген хорошо распознается иммунной системой младенца и стимулирует высокий антигенный ответ. Индукция Т-зависимого пути позволяет также выработать быстрый и эффективный иммунный ответ в случаях контакта с инфекционными агентами. Дополнительными преимуществами конъюгированных вакцин является создание «общественного» иммунитета при проведении массовой вакцинации детей раннего возраста и борьба с назофарингеальным носительством и антибиотикорезистентностью.

Вакцинация против гемофильной инфекции. Одним из значительных успехов в усовершенствовании полисахаридных вакцин признано создание первой конъюгированной вакцины против гемофильной инфекции в 1988 году. По данным Всемирной организации здравоохранения, широкое использование вакцин против гемофильной инфекции в развитых странах привело к почти полной элиминации в них инвазивных форм заболеваний, вызванных данной инфекцией [8].

Подобный успех повторила конъюгированная вакцина против менингита группы С, внедренная в национальную программу иммунизации в Великобритании в ноябре 1999 г. [9].

Вакцинация против пневмококковой инфекции. Пневмококковые заболевания признаются ВОЗ серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1, 2]. Пневмококки вызывают как неинвазивные инфекции среднего уха и придаточных пазух носа, так и жизнеугрожающие инфекции легких и мозговых оболочек, часто

Рис. 2. Т-зависимый иммунный ответ. Взаимодействие между полисахаридным антигеном, конъюгированным с белком-носителем, и В клетками [1]



10

Таблица 1. Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин [1, 7]

Признак	Полисахаридная вакцина	Конъюгированная вакцина
Капсулярный полисахарид	Очищенный	Конъюгированный с белком-носителем
Иммунный ответ	Т-независимый	Т-зависимый (поэтому вакцина иммуногенна у детей раннего возраста)
Выработка иммунологической памяти	Нет выработки	Имеется
Синтез антител	Преимущественно IgM	IgG-бактериальная активность сыворотки
Эффективность	Низкая эффективность бустерных доз	Подходит для проведения ревакцинаций
Применение	Подходит для вакцинации декретированных групп риска	Включение в Национальные программы иммунизации
«Групповой иммунитет»	Отсутствует	Создается
Свойство	–	Борьба с назофарингеальным носительством и антибиотикорезистентностью

имеющие бактериемическую природу. Значительное бремя пневмококковых инфекций, особенно среди наиболее незащищенных групп лиц (дети до 5 лет, пожилые люди и больные с иммунодефицитными состояниями), а также стремительно растущая устойчивость *Str. pneumoniae* к широко применяемым антибиотикам обуславливают необходимость использования вакцин, контролирующих эти болезни [2].

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире существуют вакцины двух типов — 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина и 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (PCV7). Полисахаридная вакцина применяется уже многие годы и предназначена, главным образом, для использования у детей старшего возраста и у взрослых, имеющих высокий риск заболевания пневмококковой инфекцией. Однако эта вакцина лишена многих преимуществ конъюгированной вакцины, о которых говорилось в начале статьи.

7-валентная конъюгированная вакцина была лицензирована в 2000 г. (Wyeth Vaccines, США) и включена в Национальную программу иммунизации США в том же

году. В настоящее время 7-валентная конъюгированная вакцина (PCV7) применяется уже многие годы и предназначена, главным образом, для использования у детей старшего возраста и у взрослых, имеющих высокий риск заболевания пневмококковой инфекцией. Однако эта вакцина лишена многих преимуществ конъюгированной вакцины, о которых говорилось в начале статьи.

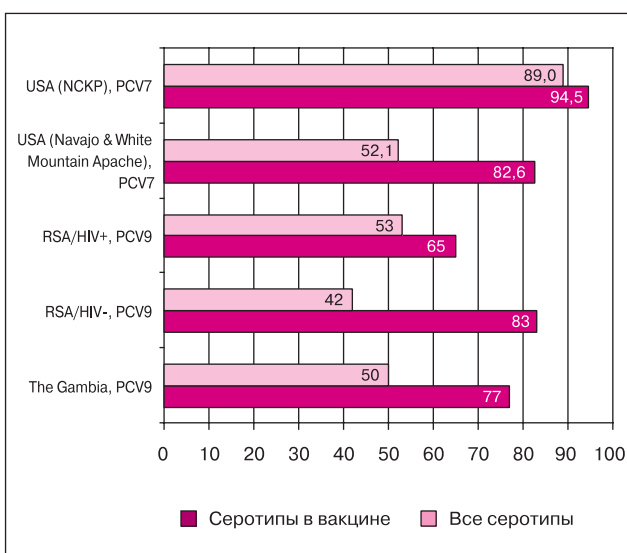
году. В настоящее время эта вакцина разрешена к применению более чем в 90 странах мира, в 30 из них — включена в календари профилактических прививок (см. табл. 2).

Указанная вакцина включает капсулярные поли- и олигосахариды серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F, конъюгированные с дифтерийным CRM197 белком (нетоксичный вариант дифтерийного анатоксина), используемый адъювант — алюминия фосфат. **Тиомерсал в качестве консерванта не применяется.** 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина включает 70–88% наиболее распространенных в странах Европы штаммов *Streptococcus pneumoniae*, в том числе антибиотикорезистентные серотипы, 80% штаммов, устойчивых к пенициллину, и 99% штаммов, резистентных к эритромицину.

Безопасность и эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины были доказаны широкомасштабными клиническими исследованиями, проведенными в различных странах, и, что особенно важно, уже подтверждены мировой клинической практикой (рис. 3).

В частности, в результате крупнейшего статистического исследования, проведенного в США [18], было установлено существенное снижение частоты госпитализации

Рис. 3. Профилактическая эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины (%) в предотвращении инвазивных пневмококковых болезней (по результатам различных клинических исследований) [13–17]



Примечание.

NCKP — Northern California Kaiser Permanente;

PCV9 — 9-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина.

11

Таблица 2. Включение 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины в национальные программы иммунизации (на январь 2007) [1, 10–12]

Страна	Схема вакцинации (мес)	Год включения	Дети, подлежащие вакцинации	Охват детей до 5 лет
США	2, 4, 6, 12–15	2000	Универсальная вакцинация	80%
Австралия	2, 4, 6, 18–24 (полисахаридная вакцина)	2001	Аборигены и дети, проживающие на островах Торресового пролива	*
	2, 4, 6	2005	Универсальная вакцинация	*
Канада	2, 4, 6, 12–15	2002	Кроме северо-западных территорий	> 80%
	2, 4, 12		Квебек	> 90%
Франция	2, 3, 4, 12–15	2003	Дети групп риска	83%
	2, 4, 6, 12–15	2006	Универсальная вакцинация	
Италия	3, 5, 11–13	2003–2006	Последовательный охват территорий	79%
Люксембург	2, 3, 4, 12–15	2005	Универсальная вакцинация	*
Катар	2, 4, 6, 18	2005	Универсальная вакцинация	*
Мексика	2, 4, 12	2006	Универсальная вакцинация	*
Кувейт	2, 4, 6–18	2006	Универсальная вакцинация	*
Германия	2, 3, 4, 11–14	2006	Универсальная вакцинация	76%
Греция	2, 4, 6, 15–18	2006	Универсальная вакцинация	*
Норвегия	3, 5, 11–12	2006	Универсальная вакцинация	> 95% (1 доза)
Швейцария	2, 4, 6, 15–24	2006	Универсальная вакцинация	*
Нидерланды	2, 3, 4, 11	2006	Универсальная вакцинация	*
Великобритания	2, 4, 13	2006	Универсальная вакцинация	> 75%
Бельгия	2, 4, 12	2007	Универсальная вакцинация	*
Испания	2, 4, 6, 16–18	*	Некоторые регионы	80%

Примечание.

* — нет данных.

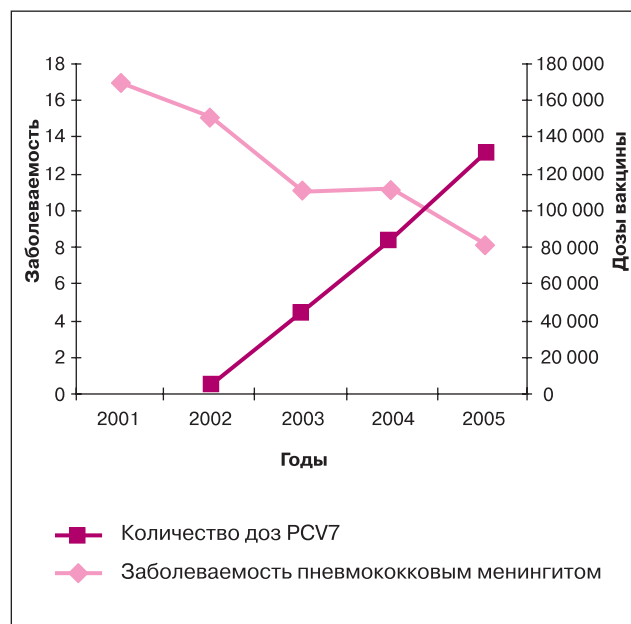
среди детей до 2-х лет по поводу пневмококковой пневмонии (на 65%) в течение 5 лет после введения программы иммунизации конъюгированной пневмококковой вакциной детей раннего возраста в 2000 г. (рис. 4). Одновременно отмечалось и снижение на 35% госпитализации младенцев по поводу пневмоний любой этиологии в сравнении с периодом до начала вакцинации.

Французская педиатрическая группа по инфекционным заболеваниям (French Pediatric Infectious Diseases Group) провела оценку влияния вакцинации 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной на заболеваемость детей пневмококковым менингитом в Северных регионах Франции (рис. 5). Удалось проследить достоверное снижение уровня заболеваемости пневмококковым менингитом среди младенцев первых 2-х лет жизни после введения программы вакцинации PCV7 в данном регионе страны в сравнение со старшими детьми, не участвовавшими в иммунизации. Причем степень уменьшения числа случаев пневмококковых менингитов находилась в обратной линейной зависимости от количества доз использованной вакцины.

По данным американских исследователей, на 2004 г. снижение частоты госпитализации по поводу пневмококковых менингитов среди младенцев до 2-х лет составило 66% [21].

Профилактическая эффективность 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении острого среднего отита была продемонстрирована в виде существенного снижения случаев обращаемости в поликлинику по поводу этого заболевания и уменьшения числа назначений антибактериальной терапии (рис. 6). Кроме непосредственного воздействия 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины на заболеваемость различными формами пневмококковой инфекции среди привитых детей, включение ее в нацио-

Рис. 5. Связь между числом введенных доз вакцины и расчетным числом случаев пневмококкового менингита у детей до 2-х лет в Северной Франции [20]



нальные программы иммунизации привело к неожиданно выраженному снижению пневмококковых болезней у невакцинированных лиц (рис. 7). Этот непрямой эффект вакцинации обусловлен достоверным снижением уровня назофарингеального носительства пневмококка среди населения и снижением антибиотикорезистентности отдельных его штаммов в регионах применения вакцины, в результате чего прерывается цепь передачи и дальнейшего распространения возбудителя в популяции. Иными словами, прививая младенца, мы защищаем от пневмококковой инфекции всех членов его семьи.

Рис. 4. Частота госпитализаций по поводу пневмоний среди детей до 2-х лет, США [19]

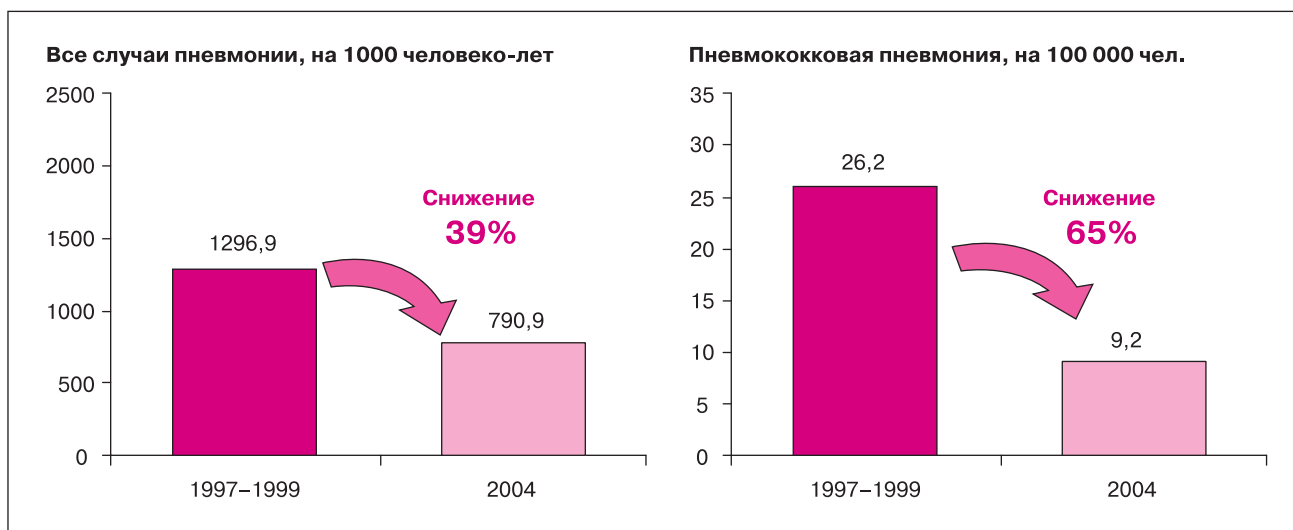
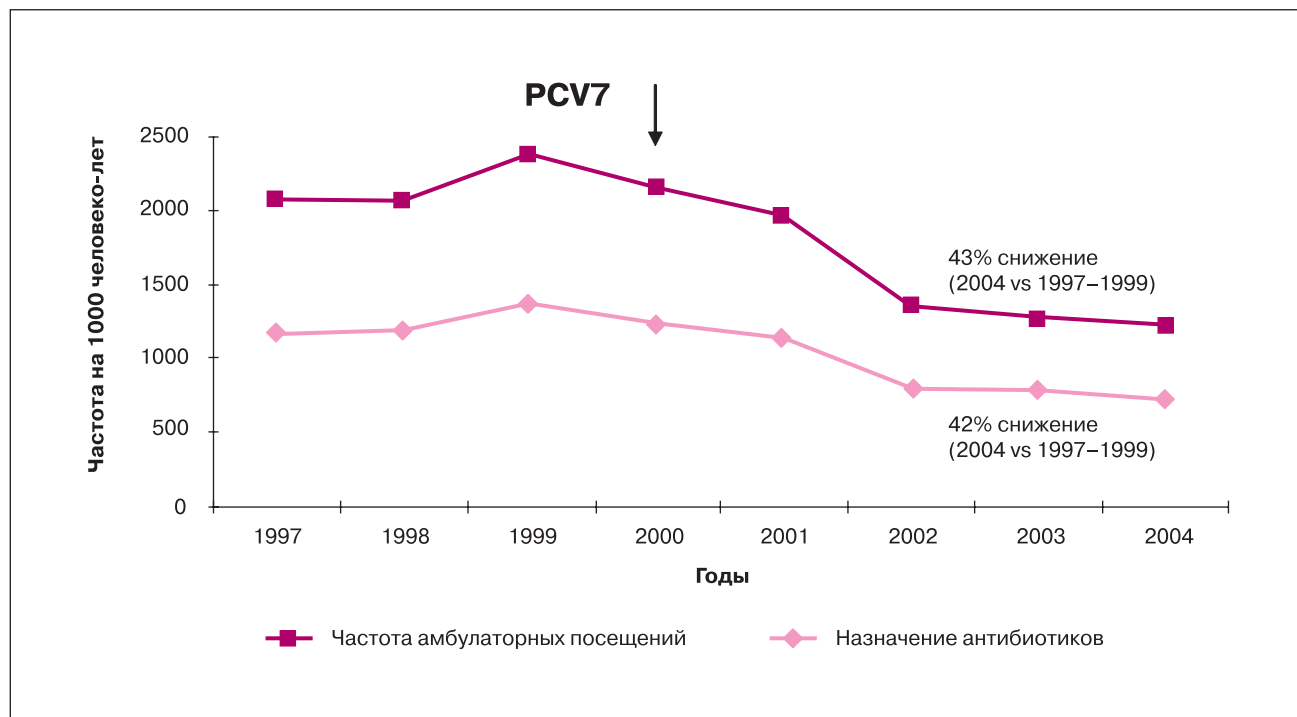
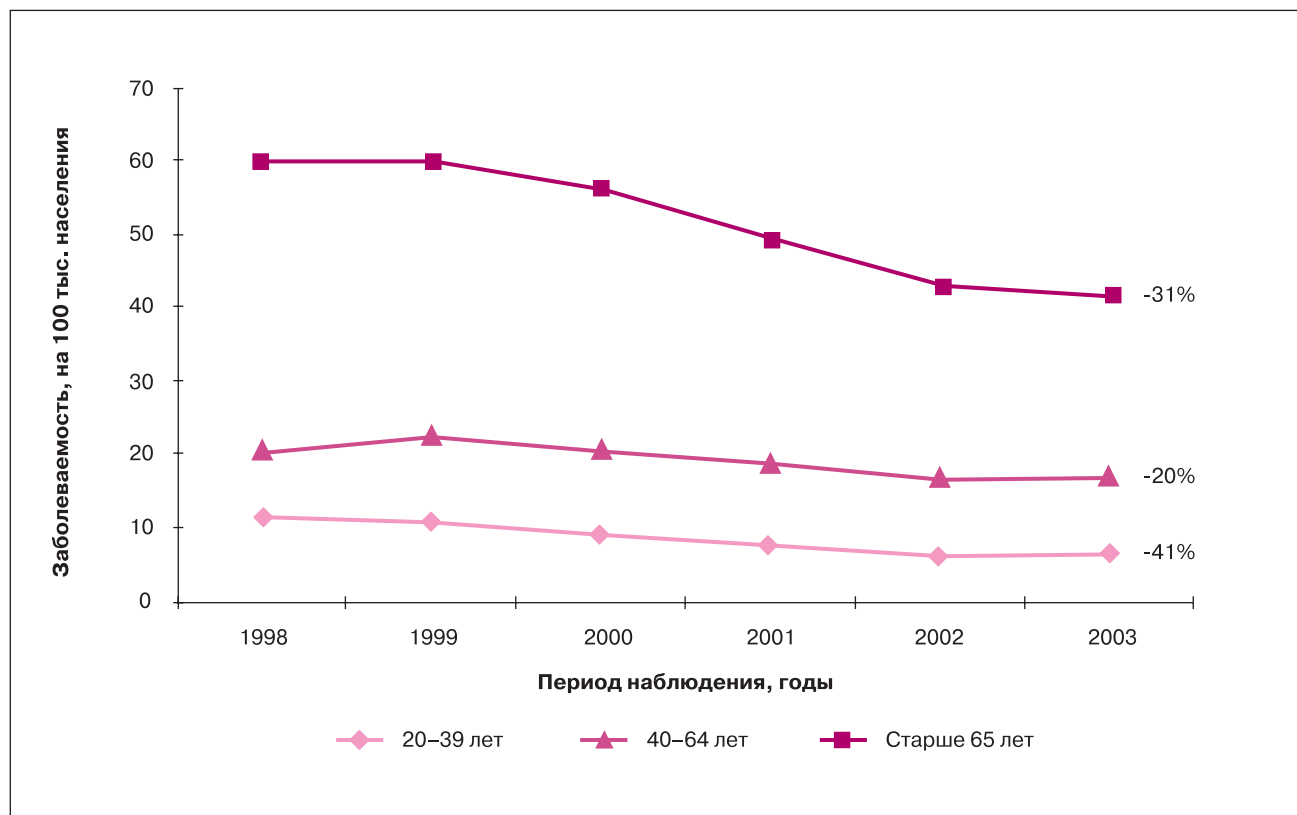


Рис. 6. Частота амбулаторных посещений и назначений антибиотиков по поводу острого среднего отита среди детей до 2-х лет [22]



13

Рис. 7. Частота заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями среди взрослых до и после введения в национальный календарь вакцинации детей пневмококковой конъюгированной вакциной, США [23]



Таким образом, принимая во внимание высокую распространенность и серьезную значимость пневмококковой инфекции, а также учитывая продемонстрированную эффективность вакцины, ВОЗ считает, что 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина позволит

значительно снизить смертность и заболеваемость при данном заболевании. Поэтому ВОЗ поддерживает приоритетность включения 7-валентной пневмококковой вакцины в национальные программы иммунизации по всему миру [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pneumococcal vaccines the impact of conjugate vaccine / edited by G.R. Siber, K.P. Klugman, P.H. Makela. — ASM Press, 2008. — P. 450.
2. Weekly Epidemiological Record. — № 1/2, January, 2007. World Health Organization. <http://www.who.int/wer>.
3. Bennett J.V., Platonov A.E., Slack M.P. et al. Haemophilus influenzae type b meningitides in the pre-vaccine era. WHO/V&B/02.18. Geneva, World Health Organization, 2002. — P. 1–92.
4. Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitides // Lancet. — 2007. — № 369 (9580). — P. 2196–2210.
5. Fine D.P. Pneumococcal type-associated variability in alternate complement pathway activation // Infect. Immun. — 1975. — № 12. — P. 772–778.
6. McDonald N.E., Halperin S.A., Law B.J. et al. Induction of immunologic memory by conjugated vs. plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers // JAMA. — 1988. — № 280. — P. 1685–1689.
7. Group C Meningococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Meta-Analysis of Immunogenicity Safety and Posology. E.M. Pollabauer, R. Petermann, H.J. Ehrlich. Human Vaccines in press 2005.
8. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines Weekly Epidemiological Record. — 2006. — V. 81, № 47. — P. 445–452.
9. Gray S.J., Trotter C.L., Ramsay M.E. et al. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experience of the Meningococcal Reference Unit // J. Med. Microbiol. — 2006. — № 55 (pt 6). — P. 887–896.
10. Lopalco P.L. and Editorial Team. 2006. Use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in EU. Euro. Surveill. 11:E061207.3.
11. McIntosh E.D., Fritzell B., Fletcher M.A. Burden of paediatric invasive disease in Europe, 2005. Epidemiol Infect. — 2007. — № 135. — P. 644–656.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — eight states, 1998–2005. MMWR. 2008; 57 (No. 6): P. 141–168.
13. Cutts F.T., Zaman S.M., Enwere G. et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2005. — № 365. — P. 1139–1146.
14. Klugman K.P., Mahdi S.A., Huebner R.E. et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 349. — P. 1341–1348.
15. Eskola J., Kilpi T., Polmu A. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media // N. Engl. J. Med. — 2001. — № 344. — P. 403–409.
16. Black S., Shinefield H., Ling S. et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia // Pediatrics Infect. Dis J. — 2002. — № 21. — P. 810–815.
17. Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children // Pediatrics Infect. Dis. J. — 2000. — № 19. — P. 187–195.
18. Carlos G. Grijalva, J. Pekka Nuorti, Patrick G. Arbogast et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // Lancet. — 2007. — V. 369, № 7.
19. Grijalva C.G., Poehling K.A., Nuorti J.P. et al. National Impact of Universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the // United States. Pediatrics. — 2006. — № 118. — P. 865–873.
20. Dubos F. et al. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France // Arch. Dis. Child. — 2007. — № 92. — P. 1009–1012.
21. Tsai C.J. et al. Changing Epidemiology of Pneumococcal Meningitis after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the United States // Clin. Infect. Dis. — 2008. — № 23. — P. 1843–1854 (P, S, G, E, B).
22. Zhou F., Shefer F., Kong Y. et al. Trends in acute otitis media — related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004 // Pediatrics. — 2008. — № 121. — P. 253–260.
23. Kyaw M.H. et al. Effect Of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003, Morb Mortal Wkly Rep. — 2005. — № 54. — P. 893–897.



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

А.С. Колбин¹, А.Б. Иванюк¹, А.В. Харчев²¹ Санкт-Петербургский государственный университет² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения)

АВТОРАМИ ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА ДАННЫХ ПО ОСОБЕННОСТЯМ ПРИМЕНЕНИЯ ОСЕЛЬТАМИВИРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА В ПЕДИАТРИИ. ПОКАЗАНЫ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА У ДЕТЕЙ, ГРУППЫ РИСКА, НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. НА ЭТОМ ФОНЕ АКТУАЛИЗИРУЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИОТРОПНЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ СРЕДСТВ ИЗ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ПОКАЗАНО, ЧТО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ЭТИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА — ЭТО ЕДИНСТВЕННАЯ ГРУППА ЛЕКАРСТВ, КОТОРЫЕ ДОКАЗАЛИ СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ОСЕЛЬТАМИВИР ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА ТИПА А И В У ДЕТЕЙ СТАРШЕ ГОДА ЖИЗНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ПРИ ГРИППЕ H5N1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСЕЛЬТАМИВИР, ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ДЕТИ.

16



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,

доктор медицинских наук,
руководитель лаборатории клинической
фармакологии медицинского факультета
Санкт-Петербургского государственного
университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург,
Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,
тел. (812) 326-0-326

Статья поступила 22.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Грипп — острая инфекционная болезнь дыхательных путей, которая вызывается вирусами гриппа типа А и В и носит эпидемический характер, практически ежегодно приводя к вспышкам и эпидемиям по всему миру, обычно в зимний период. Известно, что приблизительно 15% людей во всем мире заболевают гриппом ежегодно, а при эпидемиях — до 50% [1]. Грипп создает значительную нагрузку на лечебно-профилактические учреждения, особенно на этапе оказания амбулаторной помощи населению. Так, число амбулаторных посещений врача в связи с гриппом составляет в США ежегодно от 6 до 29 на 100 детей, в зависимости от возраста ребенка и исследуемого года [2, 3]. Максимальная заболеваемость острыми респираторными инфекциями среди детей отмечена в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет от 4 до 6 заболеваний, в среднем 4–6 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых — не превышает 2–4 эпизодов на протяжении года [4, 5].

Особенности гриппа у детей

Значение гриппа в детской заболеваемости часто недооценивается. Однако, по экспертным оценкам, каждый год около 30% всех детей дошкольного и школьного возраста заражаются этой инфекцией [6]. При этом у детей, особенно первых лет жизни, грипп протекает со значимыми особенностями. Это связано с тем, что, помимо типичных проявлений болезни (кашель, насморк, лихорадка, интоксикация, головная боль и боль в мышцах, желудочно-кишечные проявления), характерна также высокая частота осложнений [7]. К ним относят: круп (до 5%), пневмонию (9%), острый средний отит, неврологические нарушения (асептический менингит, миелит, синдром Гийена–Барре,

A.S. Kolbin¹, A.B. Ivaniuk¹, A.V. Kharchiov²¹ Saint Petersburg State University² Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

Oseltamivir in pediatric practices (world's application experience)

THE AUTHORS ANALYZED THE LITERATURE DATA ON OSELTAMIVIR APPLICATION FOR THE FLU PREVENTION AND TREATMENT IN PEDIATRICS, WHICH IS MOST IMPORTANT FOR THE PRACTITIONERS. THEY SHOWED PECULIARITIES OF THE FLU COURSE IN CHILDREN, VULNERABLE GROUPS, MOST OFTEN COMPLICATIONS. AGAINST THIS BACKGROUND, THE APPLICATION OF ETIOTROPIC ANTIFLU MEDICATIONS FROM THE CLASS OF NEURAMINIDASE INHIBITORS BECOMES QUITE URGENT. THEY SHOWED THAT THE ETIOTROPIC MEDICATIONS ARE THE ONLY GROUP OF MEDICATIONS NOW, WHICH PROVED TO BE EFFICIENT AGAINST FLU IN CHILDREN FROM THE VIEWPOINT OF THE EVIDENTIARY MEDICINE. OSELTAMIVIR IS AN EFFICIENT AND SAFE MEDICATION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF TYPE A AND B FLU AMONG INFANTS AGED OVER 1, INCLUDING H5N1 FLU.

KEY WORDS: OSELTAMIVIR, NEURAMINIDASE INHIBITORS, CHILDREN.

энцефалит, энцефалопатию, фебрильные судороги, острые психические расстройства), миозит и рабдомиолиз, миокардит, перикардит, синдром токсического шока [8–10]. Выделяют следующие факторы риска, при которых грипп может протекать тяжело и с осложнениями: ранний возраст; хронические болезни легких, в том числе бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, муковисцидоз; состояния, ухудшающие дыхательную деятельность или способность откашливать мокроту; врожденные пороки и болезни сердца; гемоглобинопатии; нарушения метаболизма, в том числе сахарный диабет; хронические болезни почек; иммуносупрессия, в том числе при онкологических болезнях, ВИЧ-инфекции, а также в комбинации с другими видами медикаментозной терапии; состояния, требующие длительного лечения ацетилсалициловой кислотой (например, болезнь Kawasaki).

Известно также, что грипп предрасполагает к заражению пациента бактериальными инфекциями. Так, острый средний отит, который у детей в подавляющем большинстве вызывают бактерии, часто возникает именно после перенесенного гриппа (в 26%) [11].

Частоту гриппа нередко недооценивают. Например, в одном из эпидемиологических исследований при вирусологическом анализе соскобов со слизистой оболочки зева детей с ОРВИ оказалось, что диагноз гриппа был поставлен лишь 17% зараженных этим вирусом детей, лечившихся на дому, и только у 28% детей в стационаре [2].

Длительность выделения вируса у больных детей гораздо больше, чем у взрослых (в среднем 10–14 сут), что делает их опасным источником инфекции для других членов семьи, а также других детей и сотрудников детских и иных учреждений [12].

По данным международных исследовательских групп, частота госпитализации у детей из групп риска составляет приблизительно 500 на 100 000 детей, у детей без факторов риска — 100 на 100 000 [13]. Основной причиной госпитализации является выраженная лихорадка.

При этом для гриппа характерна и достаточно высокая летальность. Так, во время эпидемического сезона 2003/2004 гг. в США от гриппа погибло 153 ребенка, во время сезона 2007/2008 гг. — 72 ребенка [3].

Профилактика и лечение гриппа у детей

В связи с вышеперечисленным становится понятной актуальность проблемы профилактики и лечения гриппа у детей. Не затрагивая подходы по применению вакцинации, фитотерапии, витаминов, закаливания и других мер, остановимся на методах, связанных с применением иммуностимуляторов и этиотропных лекарственных средств.

Теоретические предпосылки для применения иммуностимуляторов достаточно обоснованы и кажутся перспективными. Однако, согласно данным двух проведенных мета-анализов, из всех применяемых иммуностимуляторов (интерфероны, индукторы интерферонов, тимогены, левamisол, *Echinacea purpurea*, прополис, изопринозин), только бактериальные (рибомунил, ИРС 19, бронхомунал и т.д.) можно рекомендовать к применению на основе принципов доказательной медицины. При этом на фоне невысокой эффективности (эффективны у 4 из 10 детей) они обладают высоким профилем безопасности [15, 16].

Второй группой, к которой в последнее время обращено пристальное внимание, являются этиотропные средства. К ним относят ингибиторы нейраминидазы и блокаторы М2-ионных каналов (адамantanы — амантадин и ремантадин). Наиболее перспективными являются ингибиторы нейраминидазы. При этом большинством авторов отмечено, что главными преимуществами ингибиторов нейрами-

нидазы, по сравнению с амантадином и ремантадином, являются активность не только против вирусов гриппа типа А, но и В; низкая частота развития вторичной резистентности и достоверно меньшее количество неблагоприятных эффектов [17]. Действительно, особая проблема при применении амантадина и ремантадина — приобретенная устойчивость вирусов гриппа к этим препаратам. Так, во время эпидемического сезона 2005/2006 гг. в США было обнаружено, что частота устойчивости вируса гриппа типа А к амантадину и ремантадину достигла 92% [18]. Из-за высокого распространения резистентности Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) не рекомендует использовать эти средства для профилактики гриппа, пока не будут получены доказательства восстановления чувствительности. Исследования показывают, что устойчивые к этим средствам вирусы появляются уже после 2–3 дней лечения. Их применение для профилактики и лечения гриппа обосновано лишь при доказанной чувствительности к ним циркулирующих штаммов.

К ингибиторам нейраминидазы относятся осельтамивир и занамивир. Эти препараты подавляют высвобождение вируса из зараженных клеток. Внедрение вируса гриппа в клетку происходит в результате связывания гемагглютинина вируса с гликопротеинами на поверхности клетки, содержащими сиаловую кислоту. После проникновения вируса внутрь и синтеза вирусных белков и нуклеиновых кислот новые вирусные частицы скапливаются у поверхности клетки. Вирусная нейраминидаза освобождает вирус от связывающего центра на мембране клетки, давая ему возможность распространяться на другие клетки. Ингибиторы нейраминидазы предотвращают освобождение вируса, а также способствуют агрегации вирусных частиц, связываясь с гликопротеинами слизистых дыхательных путей [19].

В отличие от адамантанов они эффективны как при гриппе А, так и В, а риск развития резистентности при их применении ниже, чем у блокаторов М2-ионных каналов. При этом устойчивые к ингибиторам нейраминидазы штаммы обладают низкой патогенностью [20].

Известно, что осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) — эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В — фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме. Благодаря такому действию осельтамивир тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа типа А и В из организма.

Применение ингибиторов нейраминидазы является эффективным способом профилактики гриппа у непривитых детей. Препараты этой группы могут назначаться одновременно с инактивированной вакциной для предоставления защиты до тех пор, пока не разовьется иммунный ответ на вакцину. Одновременное назначение живой ослабленной вакцины и противовирусных средств не изучалось и не рекомендуется, так как противовирусные препараты могут помешать размножению вакцинного штамма вируса гриппа. Однако медикаментозная профилактика не должна заменять вакцинацию в группах повышенного риска гриппа [19]. Следует помнить, что при несовпадении вакцинного штамма с эпидемическим эффективность вакцинопрофилактики значительно снижается.

Профилактика гриппа с применением осельтамивира
Медикаментозная профилактика рекомендована у детей во время эпидемий по следующим показаниям:

- защита детей из групп риска, которые были привиты, но недостаточно давно для развития иммунного ответа, особенно если вакцина была введена уже после начала циркуляции вируса;
- защита детей из групп риска, которым противопоказана инактивированная вакцина;
- защита привитых детей из групп риска, если вакцинный штамм не соответствует циркулирующему;
- защита детей с нарушением иммунитета, у которых ответ на инактивированную вакцину может отсутствовать;
- защита непривитых детей, тесно контактирующих с детьми из групп риска;
- контроль вспышек гриппа в изолированном коллективе, например детском учреждении.

Систематический обзор семи рандомизированных контролируемых исследований показал, что профилактическое применение ингибиторов нейраминидазы снижает риск заболевания гриппом на 70–90% [21].

Длительность профилактики зависит от показаний, по которым она проводится [14]:

- у детей из групп риска с противопоказаниями к вакцинации, либо если ожидается плохой эффект на вакцину, либо при расхождении вакцинного штамма и циркулирующего — ежедневно, пока в окружении остаются больные;
- у детей из групп риска, привитых менее чем за две недели до начала эпидемии или после начала циркуляции вируса, длительность профилактики зависит от числа необходимых доз вакцины.

При необходимости двух введений вакцины профилактика должна длиться как минимум шесть недель после первой дозы или две недели после второй (смотря, какой вариант требует более длительного приема). Если необходима только одна доза, профилактика должна длиться две недели после ее введения. Для контроля вспышек в изолированных учреждениях профилактика должна длиться не менее двух недель, при появлении новых случаев — до истечения недели после прекращения вспышки. У лиц, тесно контактирующих с больными, профилактика должна начинаться за два дня до контакта и продолжаться 10 дней [22].

Прием осельтамивира детьми после контакта с больными значительно снижает риск заболеть гриппом: есть данные, что постконтактная профилактика осельтамивиром снижает вероятность развития гриппа на 55–80% [23]. По другим данным, включающим эффективность препарата у детей от 1 до 12 лет, прием осельтамивира после контакта с больным снижает риск заболевания с 24 до 4% [24]. Эта мера уменьшает расходы, связанные с лечением гриппа, временной нетрудоспособностью родителей и, по данным британских исследователей, является фармакоэкономически обоснованной [25].

Лечение гриппа с применением осельтамивира

Применение этиотропных противовирусных средств для лечения гриппа дает наилучшие результаты в первые дни болезни и должно назначаться не позже 48 ч от его начала. Как показал анализ клинических исследований применения ингибиторов нейраминидазы для лечения гриппа, у детей без сопутствующих заболеваний назначение осельтамивира или занамивира уменьшает длительность болезни при неосложненном течении приблизительно на 24–36 ч и ускоряет возвращение к обычной активности в сравнении с плацебо [26–28]. Будучи назначенным в первые 12 ч от начала болезни, лечение может даже

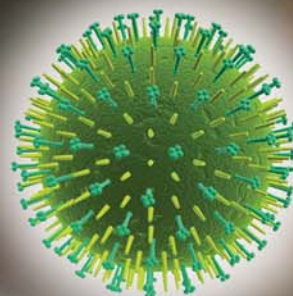
приблизить выздоровление на трое суток [29, 30]. В 2001 г. были опубликованы результаты самого крупного на сегодняшний день многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (США), призванного оценить эффективность, безопасность и переносимость осельтамивира при гриппе у детей [26]. В нем участвовало 695 детей в возрасте от 1 до 12 лет. Критериями включения были: лихорадка не ниже 38°, кашель и насморк в течение не более 48 ч. Участники исследования получали в течение 5 дней осельтамивир в дозе 2 мг/кг два раза в день или плацебо. Основными показателями эффективности служили: время до разрешения болезни, исчезновение кашля и насморка, возвращение к нормальной жизнедеятельности и нормализация температуры. Среди всех участников у 452 (65%) детей был лабораторно доказан грипп. Из них 235 получали плацебо, а 217 — осельтамивир. В результате осельтамивир показал статистически значимое снижение длительности болезни по сравнению с плацебо (101 и 137 ч соответственно, снижение на 26%, 1,5 дня), риска развития острого среднего отита (12 и 21% соответственно, снижение на 44%), частоты осложнений, которые потребовали применения антибиотиков (17 и 28% соответственно, снижение на 40%) [26]. Переносимость осельтамивира в целом была удовлетворительной. Лечение осельтамивиром не влияло на специфический иммунный ответ против вируса гриппа [26]. Масштабное ретроспективное исследование показало снижение риска пневмонии при лечении гриппа осельтамивиром на 53% у детей младше 12 лет. Риск госпитализации по поводу осложнений со стороны респираторного тракта снизился на 91% [31].

На этом фоне данные об эффективности ингибиторов нейраминидазы у детей с хроническими болезнями легких остаются противоречивыми. Это крайне сложная группа пациентов, что связывают с изменением у них функции эпителия, кровотока, дисплазией соединительной ткани, снижением местной иммунологической защиты и т.д. Известно, что мета-анализ рандомизированных исследований не показал статистически значимого эффекта ингибиторов нейраминидазы на течение гриппа у этой категории пациентов [21]. Однако, именно у осельтамивира показали эффективность обнадеживающие. Так, несмотря на то, что лечение осельтамивиром гриппа у детей, страдающих бронхиальной астмой, не показало статистически значимого снижения длительности болезни, оно, тем не менее, снизило риск обострения болезни и улучшило показатели внешнего дыхания [32].

По данным мета-анализа 10 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (в анализ вошли 3564 пациента в возрасте от 13 до 97 лет), осельтамивир вдвое по сравнению с плацебо уменьшал риск осложнений со стороны нижних дыхательных путей, требующих антибиотикотерапии (4,6 и 10,3% соответственно) и на 60% — вероятность госпитализации (0,7 и 1,7% соответственно) [33].

Активность ингибиторов нейраминидазы против гриппа В, по данным нескольких исследований, уступает активности против гриппа А (при этом надо помнить, что амантадин и ремантадин на грипп В не действуют) [34, 35]. Есть основания полагать, что осельтамивир более активен к гриппу В, чем занамивир. Сравнительное исследование эффективности осельтамивира и занамивира у детей при гриппе в Японии показало, что их действие на каждый отдельно взятый тип вируса одинаково, хотя осельтамивир лучше действовал на вирус гриппа А (H3N2) [36].

*Единственный в мире
ингибитор
нейраминидазы
вируса гриппа
для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Обеспечивает высокоэффективное лечение гриппа при начале приема в первые двое суток *
- Рекомендован ВОЗ для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
 - сокращает длительность заболевания
- Надежный препарат для профилактики гриппа у взрослых и детей старше 1 года

Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S., et al. JAMA. 2000; 283: 1016-24

Тамифлю
осельтамивир

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



Таблица. Дозирование и длительность применения осельтамивира у детей

Масса тела	Доза, кратность и длительность
Профилактика, рекомендованная доза в течение 10 дней	
≤ 15 кг	30 мг один раз в день
от 15 до 23 кг	45 мг один раз в день
от 23 до 40 кг	60 мг один раз в день
больше 40 кг	75 мг один раз в день
Лечение, рекомендованная доза в течение 5 дней	
≤ 15 кг	30 мг 2 раза в день
от 15 до 23 кг	45 мг 2 раза в день
от 23 до 40 кг	60 мг 2 раза в день
больше 40 кг	75 мг 2 раза в день

В большинстве стран мира осельтамивир одобрен для лечения и профилактики гриппа у детей старше года. У детей младше года данные о его безопасности и эффективности ограничены, однако существующие данные не описывают опасных нежелательных явлений на фоне лечения [37, 38].

ных в пользу повышения рекомендуемой дозировки не получено и утвержденные для профилактики и лечения пандемического гриппа дозы осельтамивира не отличаются от доз, рекомендованных для лечения и профилактики эпидемического гриппа.

20

Пандемический грипп

Ингибиторы нейраминидазы и, в частности осельтамивир, могут сыграть важную роль в лечении и профилактике гриппа H5N1, пандемия которого ожидается в ближайшие 10 лет [19, 39, 40]. Недавние наблюдения подтвердили распространение эпидемии вируса птичьего гриппа А штамма H5N1 как среди домашних, так и диких птиц из Юго-Восточной Азии в Индонезию, Европу и Африку, и ожидается, что этот процесс продолжится. На сентябрь 2008 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано 387 случаев подтвержденного гриппа H5N1 у детей и взрослых по всему миру, при этом летальность составила 63% [41]. Однако для пандемии среди населения необходима способность вируса к передаче от человека человеку, случаев которой пока не зарегистрировано для штамма H5N1.

На сегодняшний день осельтамивир является основным препаратом, рекомендованным ВОЗ для профилактики и лечения пандемического гриппа. Исследования показывают, что лечение осельтамивиром в ранние сроки статистически значительно снижает летальность при гриппе H5N1 [42]. По результатам ограниченного количества наблюдений пандемического гриппа ВОЗ настоятельно рекомендует как можно более раннее лечение осельтамивиром детей с подтвержденным или заподозренным гриппом H5N1 вне пандемической ситуации, а также при семейном контакте с таким больным [43]. В настоящее время продолжается интенсивная подготовка на международном, национальных и местных уровнях к пандемии вирусного штамма H5N1 или другого подтипа; в развитых странах создаются запасы противовирусных препаратов, достаточных для того, чтобы охватить до 55% населения страны. В США эти запасы включают осельтамивир и ремантадин, однако большинство выделенных штаммов чувствительно только к ингибиторам нейраминидазы [44]. Как показывают исследования на животных, эффективная дозировка препаратов при гриппе H5N1 может превышать дозы, используемые при эпидемическом гриппе H1N1 или H3N2 [45]. Тем не менее пока клинических дан-

Безопасность применения осельтамивира

Япония в настоящее время имеет самый большой опыт использования осельтамивира в мире. Так, более чем 80% общего количества осельтамивира, назначаемого во всем мире каждый год, используются в Японии [46]. Согласно данным японских исследователей, осельтамивир характеризуется хорошей переносимостью. Наиболее частыми (14 против 8,5% при плацебо) являются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта [26, 39, 46]. Осельтамивир хорошо переносится, не вызывает нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС, системы органов дыхания. Обычно побочные эффекты осельтамивира не требуют отмены терапии и проходят самостоятельно.

Таким образом, в ходе проведенного анализа применения осельтамивира (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) при гриппе у детей, можно сделать заключение, что препарат является эффективным и безопасным для профилактики и лечения гриппа у детей старше 1 года. Осельтамивир может быть рекомендован детям как препарат выбора для лечения гриппа, особенно при наличии факторов риска тяжелого или осложненного течения гриппа (независимо от проведения вакцинации); или при тяжелом течении гриппа независимо от наличия факторов риска. Он выпускается в виде капсул 75 мг и порошка для приготовления суспензии 12 мг/мл, принимается независимо от пищи и полностью выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При нарушении функции почек его доза должна снижаться, а при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин требуется уменьшение дозы препарата вдвое.

Дозирование и длительность применения зависят от того, для каких целей применяется средство — для профилактики или лечения (табл.).

При заболевании гриппом в условиях пандемии осельтамивир принимается в обычных дозах в течение 5 дней. В случае развития пневмонии или прогрессирования болезни возможно применение препарата в удвоенной дозе 2 раза в сутки более 5 дней [47].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fleming D. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — V. 55, № 3. — P. 189–195.
2. Poehling K., Edwards K., Weinberg G. et al. The underrecognized burden of influenza in young children // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 355. — P. 31.
3. Bhat N., Wright J., Broder K. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004 // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 2559.
4. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. — Philadelphia, 2001. — P. 178–182.
5. Шаханина И.Л. // *Здравоохранение.* — 1998. — № 9. — С. 169–172.
6. Heikkinen T. Influenza in children // *Acta Paediatr.* — 2006. — № 95. — P. 778–784.
7. Cox N.J., Subbarao K. Influenza // *Lancet.* — 1999. — № 354. — P. 1277–1282.
8. Kim H.W., Brandt C.D., Arrobio J.O. et al. Influenza A and B virus infection in infants and young children during the years 1957–1976 // *Am. J. Epidemiol.* — 1979. — № 109. — P. 464–479.
9. Peltola V., Ziegler T., Ruuskanen O. Influenza A and B Virus Infections in Children // *Infect Dis.* — 2003. — V. 36, № 3. — P. 299–305.
10. Morishima T., Togashi T., Yokota S. et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — № 35. — P. 512–517.
11. Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A. et al. Acute otitis media and respiratory virus infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1989. — № 8. — P. 94–99.
12. Heikkinen T., Ruuskanen O., Waris M. et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children // *Am. J. Dis. Child.* — 1991. — № 145. — P. 445–448.
13. Nicholson K.G. Human influenza. In: Textbook of Influenza (1st Edition). Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. (Eds), Blackwell Science, Oxford, UK (1998).
14. Fiore A.E., Shay D.K., Haber P. et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007 // *MMWR Recomm. Rep.* — 2007. — № 56. — P. 1.
15. Del-Rio-Navarro B., Espinosa Rosales F., Flenady V. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — V. 18, № 4. — CD004974. Review.
16. Колбин А.С., Харчев А.В. Иммуномодуляторы при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // *Педиатрическая фармакология.* — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 27–34.
17. Gubareva L.V., Kaiser L., Hayden F.G. Influenza virus neuraminidase inhibitors // *Lancet.* — 2000. — № 355. — P. 827–835.
18. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States // *JAMA.* — 2006. — № 295. — P. 891.
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children // *Pediatrics.* — 2007. — № 119. — P. 852–860. — DOI: 10.1542/peds.2007-0224.
20. Makela M.J., Pauksens K., Rostila T. et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study // *J. Infect.* — 2000. — № 40. — P. 42.
21. Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2003. — № 326. — P. 1235.
22. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — № 285. — P. 748.
23. Hayden F., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis // *J. Infect. Dis.* — 2004. — V. 189, № 3. — P. 440–449.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Тамифлю от 09.2008.
25. Sander B., Hayden F.G., Gylmark M. et al. Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: cost effectiveness and cost utility in families in the UK // *Pharmacoeconomic.* — 2006. — V. 24, № 4. — P. 373–386.
26. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — № 20. — P. 127.
27. Matheson N.J., Harnden A., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.
28. Иванюк А.Б., Колбин А.С. Использование озельтамивира в педиатрической практике. Систематический обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 34–40.
29. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — № 51. — P. 123.
30. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002–2003 influenza season // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40. — P. 1309.
31. Patrick H., Peters Jr., Moscona A. et al. Study of the Impact of Oseltamivir on the Risk for Pneumonia and Other Outcomes of Influenza, 2000–2005 // *Medscape J. Med.* — 2008. — V. 10, № 6. — P. 131.
32. Sebastian L., Ferrero J., Maria Luz Garcia et al. Oral Oseltamivir Improves Pulmonary Function and Reduces Exacerbation Frequency for Influenza-Infected Children With Asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 225–232.
33. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — № 163. — P. 1667.
34. Sugaya N., Mitamura K., Yamazaki M. et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — V. 44, № 2. — P. 197–202.
35. Maki Sato, Reiko Saito, Isamu Sato et al. Effectiveness of oseltamivir treatment among children with influenza A or B virus infections during four successive winters in Niigata City, Japan // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2008. — V. 214, № 2. — P. 113–120.
36. Sugaya N., Tamura D., Masahiko Yamazaki, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir against Influenza Virus Infection in Children // *Clinical Infectious Diseases.* — 2008. — № 47. — P. 339–345.
37. Okamoto S., Kamiya I., Kishida K. et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — № 24. — P. 575–576.
38. Tamura D., Miura T., Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection // *Pediatr. Int.* — 2005. — V. 47, № 4. — P. 484–484(1).
39. Johnston S., Ferrero F., Garcia M. et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24, № 3. — P. 225–232.
40. Hayden F.G. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23 (Suppl. 11). — P. 262–269.
41. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_09_10/en/index.html, accessed November 16, 2008.
42. I. Nyoman Kandun, Erna Tresnaningsih, Wilfried H Purba. et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series // *Lancet.* — 2008. — № 372. — P. 744–749.
43. Schunemann H.J., Hill S.R., Kakad M. et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus // *Lancet Infect. Dis.* — 2007. — V. 7, № 1. — P. 21–31.
44. Arnold S., Monto M.D. Antivirals and Influenza: Frequency of Resistance // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008. — № 27. — P. 110–112.
45. Govorkova E.A., Ilushina N.A., Boltz D.A. et al. Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus // *Antimicrob Agents. Chemother.* — 2007. — № 51. — P. 1414–1424.
46. Sugaya N., Mitamura K., Hatakeyama S. et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B infection [abstract S18-1]. In: Program and abstracts of the 2nd European Influenza Conference (Malta). Antwerp, Belgium: European Scientific Working Group in Influenza. — 2005. — № 38.
47. De Jong M., Thanh T., Khanh T. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353. — № 25. — P. 2667–2672.

Репродуктивное здоровье детей и подростков

А.А. Болова¹, Е.В. Уварова², М.Н. Якушенко¹

¹ Кафедра детских болезней, акушерства и гинекологии КБГУ, Нальчик

² ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий», Москва

Оценка адаптационного потенциала организма и исходного тонуса автономной нервной системы у девочек 8–17 лет

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ 200 ДЕВОЧЕК В ВОЗРАСТЕ 8–17 ЛЕТ, КОТОРЫМ ПРОВОДИЛОСЬ АКТИВНОЕ ОРТОСТАТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ С ЦЕЛЮ ИЗУЧЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА И ИСХОДНОГО ТОНУСА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОДИЛОСЬ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО КАРДИОАНАЛИЗАТОРА «АНКАР-131». ДАННАЯ ПРОБА ПОЗВОЛИЛА ПОЛУЧИТЬ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СОСТОЯНИИ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЗМА ДЕВОЧЕК В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ И ВЫЯВИТЬ ГРУППЫ ШКОЛЬНИЦ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ПО ВОЗНИКНОВЕНИЮ ДИСРЕГУЛЯЦИИ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ, ВЕГЕТАТИВНЫЙ ТОНУС, АКТИВНАЯ ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОБА, ДЕВОЧКИ.

22

Контактная информация:

Болова Азида Аслангериевна,
аспирант кафедры детских болезней,
акушерства и гинекологии
Кабардино-Балкарского
государственного университета
Адрес: 360004, Кабардино-Балкарская
Республика, г. Нальчик,
ул. Чернышевского, д. 173,
тел. (86622) 42-49-35
Статья поступила 25.05.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Автономная нервная система играет важную роль в жизнедеятельности организма и выполняет гомеостатические функции, а также обеспечивает различные формы адаптивной деятельности [1].

Наиболее предрасположенным к действию неблагоприятных факторов внешней среды и развитию вегетативных расстройств является подростковый период, который характеризуется напряжением функциональных систем и сопровождается значительной перестройкой организма. Данные изменения служат мощным стрессовым фактором, при длительном воздействии которого возникает адаптационная уязвимость организма подростка, наступающая в результате истощения физиологических резервов. Эта фаза адаптационного синдрома считается переходным состоянием от физиологического к патологическому и может служить предпосылкой к возникновению болезни [2–4].

В связи с этим представляется необходимым проведение исследования, направленного на изучение функционального состояния автономной нервной системы и адаптационных возможностей организма в период гормональных перестроек с учетом возраста девочек в период полового созревания.

Одним из основных современных информативных методов изучения автономной нервной системы является метод кардиоинтервалографии, который получил широкое распространение в клинических учреждениях [5, 6].

Важное диагностическое значение в изучении функционального состояния автономной нервной системы имеет клиноортостатическая проба. При переходе из одного положения в другое происходит перераспределение значительной части объема циркулирующей крови с временным застоем ее в емкостных сосудах.

A.A. Bolova¹, Ye.V. Uvarova², M.N. Yakushenko¹

¹ Department of Children's Diseases, Faculty of obstetrics and gynecology, KBSU, Nalchik

² Federal State Institution «V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Medical Technologies», Moscow

Evaluation of the body adaptive potential and original of the sympathetic nervous system tone in girls aged from 8 to 17

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE FINDINGS OBTAINED FROM THE EXAMINATION OF 200 GIRLS AGED FROM 8 TO 17, WHO UNDERWENT ACTIVE ORTHOSTATIC TESTS TO STUDY THE ADAPTIVE CAPABILITIES OF THE BODY AND INITIAL TONE OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM. THE EXAMINATION WAS CARRIED OUT WITH ANKAR-131 COMPUTER CARDIOANALYZER. THE GIVEN TRY ALLOWED THE RESEARCHERS TO GET AN IDEA ABOUT THE STATE OF THE COMPENSATORY AND ADAPTIVE MECHANISMS OF THE GIRLS DURING THE PUBERTY AND IDENTIFY THE HIGH RISK GROUPS OF SCHOOL STUDENTS IN TERMS OF DYSREGULATION OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM AND GENITAL SYSTEM PATHOLOGY.

KEY WORDS: PUBERTY, VEGETATIVE TONE, ACTIVE ORTHOSTATIC TEST, GIRLS.

Вследствие чего происходит снижение притока крови в правых отделах сердца и уменьшение сердечного выброса. В результате снижается артериальное давление и запускаются компенсаторные механизмы регуляции.

Данная проба отражает вегетативные сдвиги, напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов и определяет степень адекватности процессов адаптации, обеспечивающих переход из одного положения в другое, а затем и поддержание нового положения [1].

Использование функциональной нагрузочной пробы позволяет нам получить информацию о реактивности обоих отделов автономной нервной системы, обеспечивающей внешнее благополучие состояния здоровья растущего организма девочки в период полового созревания [7–11].

Целью исследования явилось изучение возрастных особенностей адаптационных возможностей организма здоровых девочек в период полового созревания с учетом исходного тонуса автономной нервной системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 200 школьниц г. Нальчика: в возрасте 8 лет — 19 девочек, 9 лет — 20, 10 лет — 20, 11 лет — 20, 12 лет — 21, 13 лет — 20, 14 лет — 21, 15 лет — 18, 16 лет — 20 и в возрасте 17 лет — 21 подросток. Всем девочкам была проведена активная ортостатическая проба.

Согласно детальному изучению школьных медицинских карт и объективному обследованию, все наблюдаемые подростки соответствовали I–II группам здоровья.

Исследование автономной регуляции сердечного ритма проводилось на основе анализа вариабельности сердечного ритма по данным кардиоинтервалографии. Аппаратное обеспечение методики было представлено компьютерным кардиоанализатором «Анкар-131», предназначенным для мониторинга, записи и обработки ЭКГ-сигналов с программой анализа вариабельности сердечного ритма.

Поскольку в популяции существуют лица с различным исходным тонусом автономной нервной системы, который является существенным элементом конституции человека, то первым этапом нашей работы явилось изучение исходного состояния автономной нервной системы (АНС) у детей в возрасте 8–17 лет включительно.

Для определения исходного вегетативного тонуса нами проводилась оценка индекса напряжения (ИН) — суммарного показателя состояния центрального контура регуляции сердечного ритма. Для индивидуальной оценки вышеуказанного параметра нами были составлены возрастные центильные таблицы величин показателей вариабельности сердечного ритма у девочек в период полового созревания.

Центральную тенденцию ИН в виде размаха от 25-го до 75-го центиля расценивали как симпатико-парасимпатическое равновесие, или эйтонию. Значения ИН, расположенные ниже 25-го центиля, указывали на преимущественно парасимпатическую направленность автономного тонуса — ваготонию. Величины ИН выше 75-го центиля свидетельствовали о высокой активности симпатического отдела автономной нервной системы и были приняты за симпатикотонию.

Для определения вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности наряду с ИН анализировались значения вариационного размаха (ВР), отражающего активность парасимпатического отдела автономной нервной системы, и амплитуды моды (АМо) — маркера симпатической активности. Тип вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности определялись в результате активной ортостатической пробы по методике Л.А. Сабанчиевой [12]. Согласно данному методу, выделяется 9 типов вегетативной реактивности:

1. Высокая реактивность парасимпатического отдела автономной нервной системы или его гиперреактивность при низкой реактивности симпатического отдела или его парадоксальной реакции.
2. Нормальная реактивность парасимпатического отдела автономной нервной системы при низкой реактивности симпатического отдела или его парадоксальной реакции.
3. Низкая реактивность обоих отделов автономной нервной системы или парадоксальные реакции.
4. Высокая реактивность парасимпатического отдела или его гиперреактивность при нормальной реактивности симпатического отдела.
5. Нормальная реактивность обоих отделов автономной нервной системы.
6. Нормальная реактивность симпатического отдела автономной нервной системы при низкой реактивности парасимпатического отдела или его парадоксальной реакции.
7. Высокая реактивность обоих отделов автономной нервной системы или их гиперреактивность.
8. Высокая реактивность симпатического отдела или его гиперреактивность при нормальной реактивности парасимпатического отдела.
9. Высокая реактивность симпатического отдела автономной нервной системы или его гиперреактивность при низкой реактивности парасимпатического отдела или его парадоксальной реакции.

На основании групп вегетативной реактивности выделяются 5 классов вегетативного обеспечения деятельности:

- низкое вегетативное обеспечение, как правило, выявляемое у детей с 3-м типом вегетативной реактивности;
- нормальное равномерное вегетативное обеспечение у детей с 5-м типом вегетативной реактивности;
- избыточное вегетативное обеспечение за счет высокой реактивности обоих отделов автономной нервной системы у детей с 7-м типом вегетативной реактивности;
- вегетативное обеспечение преимущественно за счет симпатической нервной системы у детей с 6-м, 8-м и 9-м типами вегетативной реактивности;
- вегетативное обеспечение преимущественно за счет парасимпатической нервной системы у детей с 1-м, 2-м и 4-м типами вегетативной реактивности.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft, USA — Basis Statistics and Tables (Descriptive statistics — Advanced), Nonparametric Statistics (Comparing two independent samples) [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, все обследованные девочки распределились с учетом исходного состояния автономной нервной системы на три группы. Половина девочек имела исходное равновесие автономной нервной системы. Каждая четвертая (25%) имела исходную ваготонию или симпатикотонию. Выявленная закономерность прослеживалась в каждой возрастной группе от 8 до 17 лет включительно.

В ходе изучения показателей вариационной пульсометрии (ИН, ВР, АМо) на фоне активной ортостатической пробы обнаружили, что у 96 школьниц с исходной эйтонией вне зависимости от возраста вегетативная реактивность на смену положения тела имела нормативные значения лишь в 33% случаев. У 17 (18%) оно было низким, то есть не существенно изменившимся, и у 12 (13%), наоборот, избыточным, что свидетельствовало о ярко выраженной реакции как симпатического, так и парасимпатического отделов АНС (табл. 1). У 10 (10%) школьниц наблюдался адекватный ответ симпатического отдела АНС при незначительном изменении тонуса парасимпатической нервной системы, что соответствовало 6-му типу вегетативной реактивности. У 9 (9%), наоборот,

Таблица 1. Частота распределения девочек в возрасте 8–17 лет с учетом особенностей исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности на фоне ортопробы (%)

Всего (n)	Типы вегетативной реактивности								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ваготония									
53	2	8	15	8	38	6	17	8	–
Эйтония									
96	1	7	18	8	33	10	13	9	–
Симпатикотония									
51	2	14	12	18	24	8	6	14	4

наблюдалась высокая реакция симпатического отдела на смену положения тела, при этом парасимпатический отдел АНС изменился незначительно (8-й тип ВР). Полученные данные свидетельствовали о том, что у девочек с исходной эйтонией вегетативное обеспечение деятельности осуществлялось преимущественно за счет преобладания тонуса симпатической нервной системы. Значимое повышение тонуса парасимпатической нервной системы в ответ на пробу при нормальной симпатической активности (4-й тип) отмечалось у 8 (8%) девочек, а при незначительном изменении симпатического отдела (1-й тип) — у 1 (1%) девочки.

Из 53-х девочек с исходной ваготонией равномерный и равноценный ответ вегетативной нервной системы (5-й тип) имел место у 20 (38%) обследованных, что на 5% больше, чем у девочек с исходной эйтонией. Более того, для этой группы была характерна более частая (на 4%) избыточная реактивность симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (7-й тип).

У 3 (6%) девочек в ответ на смену положения тела отмечалась нормальная реактивность симпатического отдела автономной нервной системы и незначительное изменение тонуса вагуса (6-й тип), у 4-х (8%) происходило, наоборот, повышение активности симпатического звена при нормальной реакции парасимпатической нервной системы (8-й тип), то есть вегетативное обеспечение деятельности осуществлялось за счет преобладания симпатического отдела автономной нервной системы.

Небольшую группу составили 9 (17%) девочек с повышенным тонусом парасимпатической нервной системы при низкой и нормальной реактивности симпатической нервной системы (1-й, 4-й типы), а также с нормальным реагированием парасимпатического отдела при незначительном изменении тонуса симпатического звена (2-й тип) — 8%. Вегетативное обеспечение деятельности осуществлялось за счет преобладания парасимпатического отдела автономной нервной системы.

Интересно отметить, что у девочек-симпатотоников частота одновременной реакции обоих отделов автономной нервной системы в ответ на проводимую пробу была наименьшей по сравнению с ваготониками и эйтониками. Именно в этой группе школьников обнаружено достоверное преобладание ($p = 0,03$) активности парасимпатического отдела при нормальной (4-й тип) или низкой (2-й тип) реактивности симпатического звена АНС. Подобное вегетативное реагирование является для девочек-симпатотоников оптимальным, поскольку направлено на поддержание нормального вегетативного баланса.

Оставшуюся часть девочек-симпатотоников составили школьницы с нормальной реактивностью симпатического отдела АНС при незначительном изменении тонуса вагуса — 4 (8%), с высоким реагированием симпатического отдела при нормальной реакции парасимпатического звена —

7 (14%) и с высокой реакцией симпатического отдела АНС при низком ответе парасимпатической нервной системы — 2 (4%). Эти девочки имели вегетативное обеспечение деятельности за счет преимущественно симпатического отдела автономной нервной системы. То есть у них на фоне исходной симпатикотонии в ответ на ортопробу происходит еще большее повышение тонуса симпатического отдела автономной нервной системы, что является сигналом о высоком риске возникновения патологических состояний. Следовательно, эти девочки нуждаются в повышенном диспансерном наблюдении медицинского персонала.

Изучая автономную регуляцию сердечного ритма у девочек в период полового созревания, нельзя было не остановиться на его особенностях в зависимости от уровня полового развития. Во всех группах наибольшее количество обследованных девочек также имело уравновешенную реактивность обоих отделов автономной нервной системы (5-й тип) с адекватным вегетативным обеспечением деятельности (табл. 2, 3). Их доля в группе с оптимальным половым развитием составила 32,3% ($n = 49$), в группе с отставанием в развитии вторичных половых признаков — 39% ($n = 7$), с опережением — 31% ($n = 5$) и с дисгармоничным половым созреванием — 30% ($n = 3$).

В группе с задержкой полового развития у 28% девочек в ответ на функциональную нагрузку симпатический и парасимпатический отделы автономной нервной системы изменились незначительно (3-й тип).

В группе с ускоренным половым созреванием у 31% школьниц ответ на смену положения тела проявился повышением активности вагуса при нормальном тонусе симпатического отдела. Вегетативное обеспечение деятельности осуществлялось за счет парасимпатического звена АНС.

У 30% дисгармонично развитых подростков в ответ на проводимую пробу определялась незначительная и у 20% более значимая активация парасимпатического отдела автономной нервной системы. При этом тонус симпатoadренальной системы был нормальным.

Можно отметить, что у перечисленных групп девочек выявлены хорошие компенсаторно-приспособительные способности организма.

Другие типы вариационного размаха и вегетативного обеспечения деятельности отмечались у незначительного числа девочек. Так, повышение тонуса парасимпатического отдела АНС при сниженном тонусе симпатического наблюдалось у 1 девочки с оптимальным и у 1 — с отставанием в половом развитии.

Снижение активности симпатического отдела при нормальном тонусе парасимпатического звена АНС было отмечено у 8,8% школьниц с оптимальным, у 5,5% — с отставанием и у 6% — с опережением в половом развитии. Вегетативное обеспечение деятельности осуществлялось за счет преимущественно парасимпатической нервной системы.

Таблица 2. Характеристика вегетативной реактивности у девочек с различиями в половом развитии (%)

Половое развитие	Типы вегетативной реактивности								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Оптимальное (n = 155)	0,7%	8,8%	14,8%	8,4%	32,3%	8,4%	14,4%	11,5%	0,7%
Задержанное (n = 18)	5,5%	5,5%	28%	11%	39%	–	5,5%	5,5%	–
Ускоренное (n = 16)	–	6%	14%	31%	31%	6%	6%	6%	–
Дисгармоничное (n = 10)	–	–	10%	20%	30%	30%	–	10%	–

Таблица 3. Особенности вегетативного обеспечения деятельности у девочек с различиями полового развития (%)

Половое развитие	Вегетативное обеспечение деятельности				
	низкое	нормальное	избыточное	за счет симпатической нервной системы	за счет парасимпатической нервной системы
Оптимальное (n = 155)	15%	32%	14%	20%	19%
Задержанное (n = 18)	28%	39%	5%	5%	23%
Ускоренное (n = 16)	13%	31%	6%	13%	37%
Дисгармоничное (n = 10)	10%	30%	–	40%	20%

Повышение тонуса обоих отделов автономной нервной системы наблюдалось у 14,4% девочек с оптимальным половым развитием, у 5,5% — с отставанием, у 6% — с опережением в развитии вторичных половых признаков.

Высокая реактивность симпатического звена при нормальном тонусе парасимпатического выявлена у 11% школьниц с оптимальным, у 5,5% — с отставанием, у 6% — с опережением и у 10% — с дисгармоничным половым созреванием. Высокая реактивность симпатического отдела, но с падением активности парасимпатического отдела АНС была характерна лишь для 1 девочки с оптимальным половым развитием. В группах с отклонениями в половом развитии девочек с подобным вегетативным реагированием не было.

ВЫВОДЫ

1. Исходный вегетативный тонус у большинства из обследованных школьниц (50%) характеризуется исходным равновесием автономной нервной системы, у 25% учащихся отмечена исходная ваготония и у 25% — симпатикотония.
2. Поддержание вегетативного равновесия при функциональных нагрузках у девочек-ваготоников осуществляет-

ся за счет высокой реактивности обоих отделов автономной нервной системы и избыточного вегетативного обеспечения деятельности; тогда как у симпатотоников оно осуществляется преимущественно за счет парасимпатической нервной системы.

3. Адекватной компенсаторно-приспособительной реакцией на функциональную нагрузку у школьниц с оптимальным половым развитием является равновесная активность обоих отделов автономной нервной системы. У девочек с задержкой полового развития — незначительная активация обоих отделов автономной нервной системы, с ускоренным половым развитием — преимущественная активация парасимпатического ее звена.
4. Наиболее подверженными к действию неблагоприятных факторов внешней среды и развитию патологических состояний являются девочки-симпатотоники и школьницы с опережением полового развития, ответно-приспособительной реакцией которых является активация симпатического отдела автономной нервной системы; они нуждаются в повышенном медицинском наблюдении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н.А. Стресс и теория адаптации. — М., 2005. — С. 190.
2. Бабунц И.В. Мириджанян Э.М., Машах Ю.А. Азбука анализа variabilityности сердечного ритма. — Ставрополь, 2002. — С. 111.
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variabilityность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — С. 108–127.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. с соавт. Анализ variabilityности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65–87.
5. Берсенева И.А. Оценка адаптационных возможностей организма у школьников на основе анализа variabilityности сердечного ритма в покое и при ортостатической пробе: Дис. ... канд. биол. наук. — М.: Российский университет дружбы народов, 2000. — С. 135.
6. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2003. — С. 688.

7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М.: МИА, 2000. — С. 752.
8. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. — М., 2002. — С. 18–79.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — С. 312.
10. Сабанчиева Л.А. Variabilityность сердечного ритма у детей младшего школьного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2007. — С. 23.
11. Хананашвили М.М. Дизрегуляторная патология. — М., 2002. — С. 294–307.
12. Sato A. Autonomic nervous system from a basic aspect // Nippon Rinsho. — 1999. — V. 50, № 4. — P. 673–679.
13. Sleight P., Bernardi Z. Sympathovagal balance // Circulation, 1998. — V. 98. — P. 2640–2644.
14. Hawryk A.M., Bates D.J., Couper J.J. Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM // Diabetes Care. — 1998. — Sep. — V. 20, № 9. — P. 1416–142.

Оригинальная статья

Д.В. Кукушкин^{1,2}, Т.А. Кузнецова¹, Т.М. Нечаева¹¹ Орловский государственный университет² Городская больница им. С.П. Боткина, Орел

Факторы риска и структура задержек нервно-психического развития детей раннего возраста: возможности и перспектива диагностики на педиатрическом участке

В УСЛОВИЯХ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УЧАСТКА У 114 ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ОЦЕНЕНО НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПО 5 СФЕРАМ (МОТОРНАЯ, СЕНСОРНАЯ, ПОЗНАВАТЕЛЬНАЯ, ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ, ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ). СОМАТИЧЕСКОЙ ПРИЧИНОЙ ОТКЛОНЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В ПОЛОВИНЕ СЛУЧАЕВ БЫЛА ЧАСТАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ. ОТКЛОНЕНИЯ В ОСНОВНОМ КАСАЛИСЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ И ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ СФЕР, КОТОРЫМ, КАК ПОКАЗАЛО АНКЕТИРОВАНИЕ 107 ПЕДИАТРОВ, НЕ УДЕЛЯЕТСЯ ДОЛЖНОГО ВНИМАНИЯ. ЭТО НЕ ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЕ РОДИТЕЛЕЙ (109 РЕСПОНДЕНТОВ), КОТОРЫЕ ЗАИНТЕРЕСОВАНЫ В ГАРМОНИЧНОМ РАЗВИТИИ ВСЕХ СФЕР РЕБЕНКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ.

26

Контактная информация:

Кукушкин Денис Викторович,
участковый врач-педиатр
Городской больницы им. С.П. Боткина
Адрес: 302004, Орел,
ул. Ливенская, 486-117,
тел. 8 (4862) 54-49-18
Статья поступила 12.09.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Своевременная диагностика отклонений нервно-психического развития (НПР) детей раннего возраста — актуальная проблема в свете увеличения частоты болезней, связанных с нарушениями данной сферы у ребенка. В подавляющем большинстве случаев явные нарушения НПР, не укладывающиеся в рамки психоневрологического диагноза, выявляют только в дошкольном возрасте, когда ребенок перед оформлением в школу проходит консультирование у психолога [1, 2]. Следовательно, актуальны раннее выявление и коррекция отклонений в развитии детей, для чего представляется необходимым разработка общих принципов межведомственного взаимодействия педиатров, психологов и педагогов.

В системе патронажа детей раннего возраста основная роль отводится участковому педиатру, наблюдающему ребенка с периода новорожденности, к которому в первую очередь обращаются родители не только по вопросам о сос-

D.V. Kukushkin^{1,2}, T.A. Kuznetsova¹, T.M. Nechaeva¹¹ Oryol State University² City Hospital it. S.P. Botkin, Oryol

Risk factors and structure of delays of nervous-psychological development of early age children: opportunities and prospect of diagnostics in pediatric care

IN CONDITIONS OF A PEDIATRIC SITE AT 114 CHILDREN OF EARLY AGE PSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT ON 5 SPHERES (MOTOR, TOUCH, COGNITIVE, EMOTIONAL, BEHAVIORAL) ARE ESTIMATED. THE SOMATIC REASON OF A NEUROLOGIC-AND-BEHAVIORAL DEVELOPMENT DEVIATION IN HALF OF CASES REVEALS THE FREQUENT RESPIRATORY DISEASE. DEVIATIONS BASICALLY CONCERN EMOTIONAL AND BEHAVIORAL SPHERES ON WHICH AS HAS SHOWN QUESTIONING IN 107 PEDIATRICIANS, THERE IS NO DUE ATTENTION FROM LOCAL PEDIATRICIANS. IT DOES NOT JUSTIFY EXPECTATION OF PARENTS (109 RESPONDENTS) WHICH HARMONIOUS DEVELOPMENT OF ALL SPHERES OF THE CHILD INTEREST.

KEY WORDS: NEUROLOGIC-AND-BEHAVIORAL DEVELOPMENT AT AN EARLY AGE, CLINICAL-PSYCHOLOGICAL DIAGNOSTICS, EMOTIONAL-AND-BEHAVIORAL DISORDER, FREQUENT RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN.

тоянии здоровья, но и развития ребенка. Именно от профессиональных установок и навыков участкового врача-педиатра зависит раннее выявление отклонений в различных сферах НПР, в том числе и соматически обусловленных; проведение диагностического поиска с привлечением «узких» специалистов (невролога, окулиста, оториноларинголога, генетика и др.). В связи с этим возникает необходимость внедрения в повседневную практику педиатра стандартизированных методик, позволяющих проводить скрининговое исследование различных сфер развития ребенка в достаточно ограниченных временных рамках.

Цель исследования — обоснование целесообразности и возможности диагностики задержек НПР детей раннего возраста, в том числе и соматически обусловленных, в условиях педиатрического участка.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 3 этапа.

♦ **I этап** — выявление отношения врачей к диагностике отклонений в различных сферах НПР детей раннего возраста — выполнен с помощью оригинальной анкеты, позволяющей оценить по 5-бальной системе степень внимания врачей к оценке разных сфер НПР (моторики, сенсорики, поведения, познания и эмоций). Чем выше оценка, тем больше врач уделяет внимание и тем большее значение придает оценке данной сферы ребенка. С помощью анкеты опрошены 107 педиатров Орловской и Курской областей, в том числе 71 городских, 36 сельских; среди респондентов 62 (58%) специалиста работали в стационаре, 45 (42%) — в качестве участковых педиатров. Распределение по стажу работы было следующим: до 5 лет — 10 (9%) человек, 5–10 лет — 28 (26%), 10–15 лет — 42 (39%), 15–20 лет — 13 (12%), более 20 лет — 21 (14%).

♦ **II этап** заключался в оценке взглядов родителей на значимость различных сфер НПР ребенка. Для решения данной задачи использовали адаптированную для родителей анкету, в которой также в баллах (от 1 до 5) предлагалось оценить значимость отклонения развития моторной, сенсорной, когнитивной, эмоциональной и поведенческой сфер ребенка раннего возраста. Были опрошены 109 матерей, 78 из которых проживали в пределах одного педиатрического участка Северного района г. Орла, 31 — в сельской местности Орловской области. По возрасту матери-респонденты распределились следующим образом: 82 (75%) — 20–29 лет, 17 (16%) — 30–40 лет; 10 (9%) — моложе 20 лет. Высшее образование имели 76 (70%) матерей, среднее специальное — 29 (27%), среднее — 4 (3%); 90% респондентов-матерей были в декретном отпуске по уходу за ребенком.

♦ **III этап** — диагностика НПР с помощью клинико-психологической методики «ГНОМ» (график нервно-психического обследования младенца [Козловская Г.В., Горюнова А.В., Самохвалова В.И., 1989]), позволяющей оценить развитие детей первых 3 лет жизни. Тесты состоят из 20 вопросов (заданий) о состоянии и развитии пяти основных нервно-психических функций: сенсорной, моторной, эмоционально-волевой, познавательной и поведенческой. «ГНОМ» позволяет распределить обследуемых детей на три группы НПР: группу здоровых — коэффициент психического развития (КПР) в пределах 110–90 баллов; группу с риском задержки психического развития — КПР 89–90 баллов; группу патологии — КПР ниже 80 баллов.

Из 136 детей раннего возраста (от 1 мес до 3 лет), проживающих в условиях одного педиатрического участка Северного района г. Орла, было обследовано 119 малышей. В выборку не включены 2 ребенка с грубой патологией ЦНС и 15 детей по разным причинам отсутствовавших по месту жительства на момент обследования. Результаты обследования 5 детей из 119 не удалось интерпретировать по техническим причинам. Таким образом, в изучаемую выборку вошли 114 детей, то есть 84% детей раннего возраста, проживающих на педиатрическом участке. Возрастная структура 114 обследованных детей была следующей: 1–6 мес — 28 детей; 7–12 мес — 19 детей; от 1 года до 2 лет — 37; от 2 до 3 лет — 30 детей; мальчиков было 46, девочек — 68.

У всех 114 детей грубая органической патология была исключена с помощью нейросонографии, электроэнцефалографии и реоэнцефалографии. Детям проведено сплошное скрининговое исследование зрения (с помощью офтальмоскопии) и слуха (с помощью портативного звуко-реактотеста ЗРТ-1).

НПР обследованных детей сопоставляли с данными анамнеза, соматического и инфекционного статуса для выявления возможной соматогенной обусловленности задержки НПР. Поскольку ведущей соматической патологией, обусловившей отклонение в НПР в группах риска и патологии, оказалась частая респираторная заболеваемость (53 и 47%), дети с данной патологией были выделены в отдельную группу.

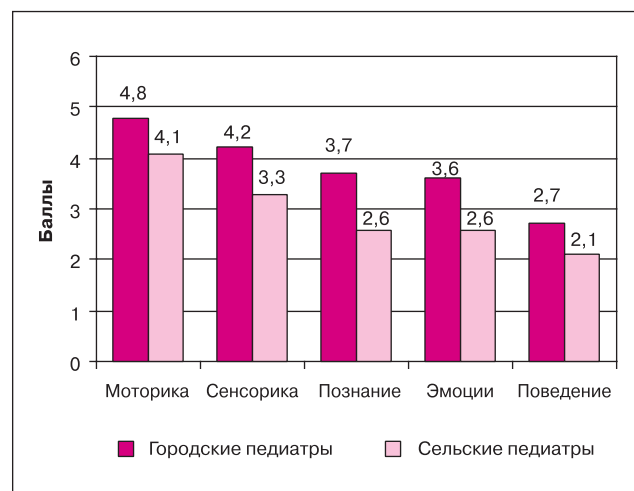
С целью определения влияния отдельных характерологических особенностей матерей на формирование нервно-психического и соматического статуса детей раннего возраста было проведено психологическое тестирование 28 матерей часто болеющих детей (ЧБД) и 27 редко болеющих детей (РБД) при помощи опросника Спилбергера для определения уровня личностной и ситуативной тревожности.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Biostat и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анкетный опрос выявил, что практически все городские педиатры Орловской и Курской областей (94%; рис. 1) указали на важность показателей, отражающих моторное развитие ребенка (средний балл 4,8). На важность пока-

Рис. 1. Уровни диагностической значимости отдельных сфер НПР в оценках городских и сельских педиатров



зателей сенсорной сферы указали 65% городских врачей (средний балл — 4,2). Показатели, отражающие развитие эмоциональной и когнитивной сферы, высоко значимыми признали менее половины респондентов — соответственно 46 и 45% (средний балл — 3,6 и 3,7). Важность оценки отклонений поведения отметил лишь каждый третий опрошенный (31%; средний балл — 2,7). Выявленная иерархия значимости отдельных показателей (с преимуществом моторной и сенсорной сфер) оказалась характерной как для участковых педиатров, так и для врачей стационаров ($p > 0,05$).

Больше половины сельских педиатров (75%) также уделяют большое внимание оценке моторной сферы; значимость сенсорной сферы выделяют лишь 45% сельских врачей; когнитивное развитие высоко значимым считают 19% врачей; за сферу эмоций максимальные оценки поставили лишь 10% опрошенных; важность отклонений сферы поведения отметили не более четверти респондентов. Сравнение указанных установок педиатров (рис. 2), имеющих различный опыт работы, показало, что у молодых специалистов со стажем до 5 лет, а также у наиболее опытных — со стажем более 20 лет, оценки значимости всех сфер НПР оказались наиболее высокими.

Исходя из полученных данных можно предположить, что молодые специалисты в большей мере руководствуются знаниями, полученными в период обучения в вузе, и стереотипы профессионального мышления только начинают формироваться. Наиболее опытные педиатры, вероятно, склонны придавать высокую значимость всем показателям НПР именно в силу опыта, показавшего недопустимость игнорирования отдельных данных.

Анализ установок 78 матерей, проживающих в городе, выявил, что максимальные баллы все (100%) опрошенные поставили за показатели, отражающие моторную, сенсорную, эмоциональную и когнитивную сферы ребенка. Средний балл за показатели, отражающие сенсорное и моторное развитие, составил 4,8 балла, за показатели эмоциональной и когнитивной сферы — 5 баллов. Значимым для оценки развития ребенка сферу поведения считали 98% респондентов, средний балл составил 4,3. Среди матерей, проживающих в сельской местности ($n = 31$), также отмечалась высокая степень внимания к развитию всех сфер НПР ребенка: средний балл за моторное развитие составил 5,0; сенсорное — 4,7; эмоциональное — 4,8; когнитивное — 5,0; поведение — 4,7. Таким образом, у матерей отмечалась высокая степень заинтересованности в отслеживании всех сфер нервно-психического статуса ребенка. Следовательно, их ожидания в отношении консультаций у педиатра по развитию у ребенка эмоций, познания, поведения не будут оправданы.

По результатам обследования 114 детей методикой «ГНОМ» к I группе были отнесены 82 (72%) ребенка, ко II — 21 (18%), к III — 11 (10%). Значимых различий по КПР в зависимости от пола не отмечено ($p > 0,05$). В то же время при анализе возрастной структуры, представленной на рис. 3, выявлена тенденция к снижению с возрастом удельного веса группы здоровых по КПР детей (с 82 до 57%) с увеличением группы риска (с 14 до 37%) и группы патологии (с 3 до 16%), что может свидетельствовать о нарастании отклонений НПР вследствие недостаточного внимания к ним педиатра и, соответственно, отсутствия информированности родителей.

При детальном анализе отклонений в конкретных сферах НПР обследованных детей (рис. 4) наибольший удельный вес (в каждой из трех групп) составили отклонения в

Рис. 2. Значимость показателей НПР в оценках педиатров с разным стажем работы

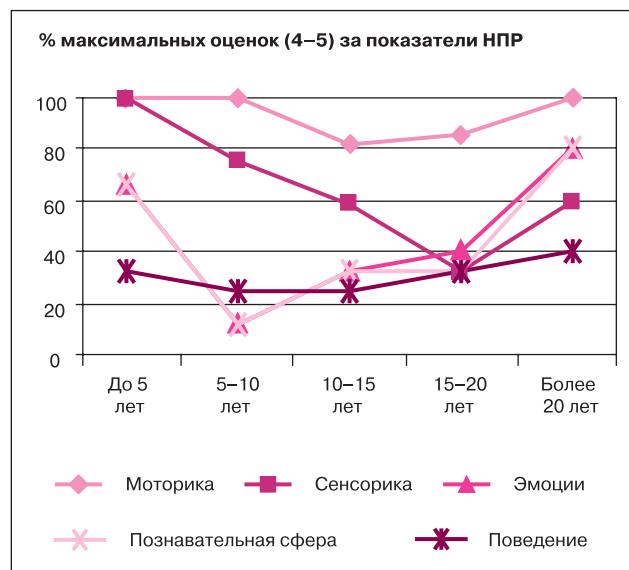


Рис. 3. Распределение детей по группам КПР в зависимости от возраста

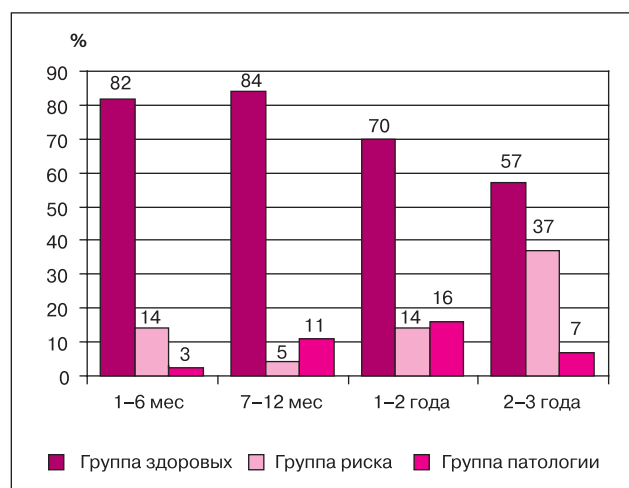
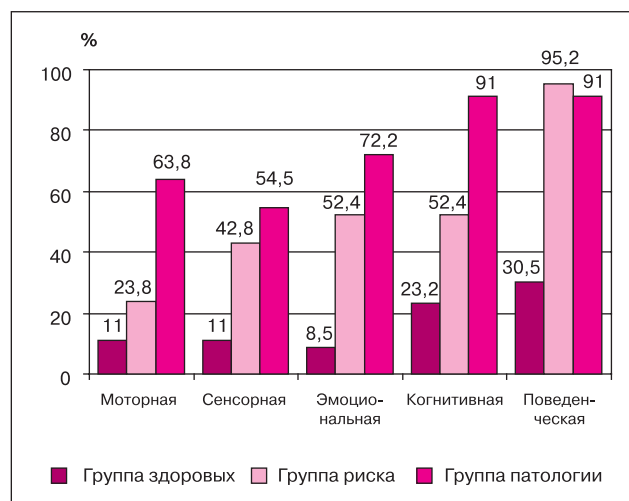


Рис. 4. Сравнительная характеристика нарушений НПР в группах здоровых, риска и патологии (по КПР)



сфере поведения (от 30 до 95%), причем эти отклонения укладывались в диагноз синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. На втором месте по частоте находились отклонения в когнитивной сфере (от 23 до 91%), связанные с задержкой экспрессивной речи. Третье место по частоте занимали отклонения в эмоционально-волевой сфере (от 9 до 72%), связанные с нарушением общих эмоций. Меньше всего отклонений по НПР были выявлены в наиболее контролируемых педиатрами сферах: сенсорной (за счет нарушений индивидуальной тактильной чувствительности) и моторной (за счет нарушений мелкой моторики).

Таким образом, наиболее уязвимыми сферами НПР оказались эмоционально-волевая, познавательная и поведенческая и именно эти сферы, по данным анкетирования, выпадают из диагностического поиска педиатров, что существенно ухудшает прогноз по развитию детей раннего возраста, имеющих соответствующие отклонения.

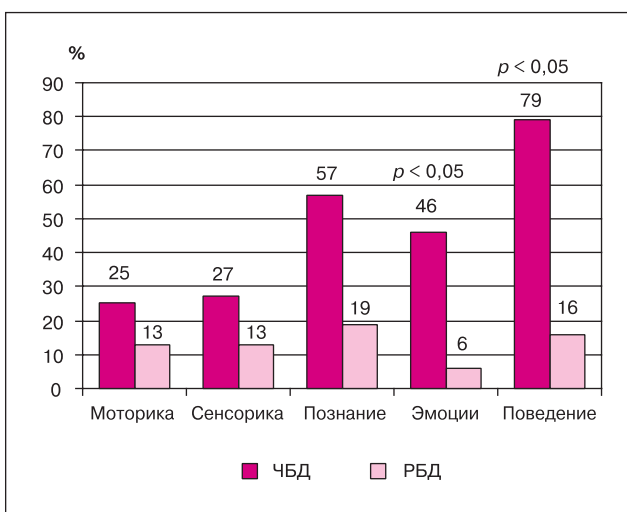
При анализе возможной связи нарушений НПР и соматической патологии выявлена большая доля детей с частой респираторной заболеваемостью (53% в группе риска и 47% в группе патологии по сравнению с 13% в группе здоровых по КПР детей; $p < 0,05$). Сравнительный анализ нарушений НПР в группах часто и редко болеющих детей представлен на рис. 5.

Таким образом, можно отнести частую респираторную заболеваемость к факторам риска отставания в развитии эмоциональной и поведенческой сфер НПР ($p < 0,05$).

По данным литературы, в семьях, воспитывающих ЧБД, выявлены психологические проблемы в виде тревожности родителей, гиперопеки ребенка, увеличивающие риск респираторной заболеваемости [3]. В своем исследовании мы ставили задачей выявление опосредованного влияния на НПР ребенка личностной и ситуативной тревожности матерей как фактора риска частой респираторной заболеваемости, которая была выявлена более чем у половины детей с отклонением НПР.

Нами изучен уровень тревожности 28 матерей ЧБД в сравнении с 27 матерями РБД. По результатам исследования у всех матерей ЧБД (100%) выявлен высокий уровень личностной тревожности, в то время как матери РБД имели высокий уровень личностной тревожности лишь в 18,5% случаев ($p < 0,001$). Ситуативная тревожность матерей как ЧБД, так и РБД не различалась ($p > 0,05$) и была повышена, что объясняется проведением анкетирования в момент обращения к участковому педиатру по

Рис. 5. Сравнительная характеристика нарушений НПР в группе часто и редко болеющих детей



поводу острого заболевания ребенка и свидетельствует о нормальной реакции на болезнь ребенка. Такие результаты позволяют говорить, что личностная тревожность матери влияет на формирование статуса часто болеющего ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В оценке НПР детей раннего возраста педиатры отдают предпочтение показателям моторной и сенсорной сфер, фактически игнорируя оценку когнитивной сферы и особенно поведения и эмоций. В то же время именно эти сферы оказались наиболее уязвимыми при скрининговом исследовании НПР детей раннего возраста в условиях педиатрического участка и весьма значимыми для родителей. У каждого второго ребенка групп риска и патологии по КПР выявлена частая респираторная заболеваемость. Все ЧБД воспитывались матерями с высокой личностной тревожностью (100%) по сравнению с 18% в группе РБД ($p < 0,01$). Таким образом, в условиях педиатрического участка необходимо реально исследовать все сферы НПР, в частности используя скрининговую методику «ГНОМ». При диспансеризации ЧБД участковый педиатр должен учитывать характерологические особенности матерей (высокую личностную тревожность).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козловская Г.В., Баженова О.В. Микropsихиатрия и возможности коррекции психических расстройств в младенчестве // Журнал неврологии и психиатрии. — 1995. — № 5. — С. 48–51.
2. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.А., Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. — М.: Медицина, 1981.
3. Успенская И.А. Эффективность оздоровления часто болеющих детей в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — С. 28.

4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 34.
5. Заплатников А.Л. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — С. 48.

Оригинальная статья

Т.В. Куличенко, Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт лечения омализумабом подростков с тяжелой atopической бронхиальной астмой

ОМАЛИЗУМАБ, ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНЫХ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IgE, ПРИМЕНЯЕТСЯ В РОССИИ У ПОДРОСТКОВ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА. ПОКАЗАНИЕМ К ЕГО НАЗНАЧЕНИЮ ЯВЛЯЕТСЯ ТЯЖЕЛАЯ ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ АТОПИЧЕСКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (БА), НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ПРИЕМОМ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ. В СТАТЬЕ ОБОБЩЕН ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА У ПОДРОСТКОВ, ПРИВОДЯТСЯ ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ. ЛЕЧЕНИЕ ОМАЛИЗУМАБОМ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ ЧАСТОТЫ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ОБОСТРЕНИЙ БА НА 65%, ЧАСТОТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ БА НА 78%. НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ УЛУЧШАЮТСЯ ПОКАЗАТЕЛИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ, СНИЖАЕТСЯ ПОТРЕБНОСТЬ В БРОНХОЛИТИКАХ, УЛУЧШАЕТСЯ КОНТРОЛЬ БА. У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ УДАЕТСЯ СУЩЕСТВЕННО СНИЗИТЬ ДОЗУ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ. ОТМЕЧЕНО УМЕНЬШЕНИЕ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, ПОЛЛИНОЗА, ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ПОДРОСТКОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИ-IgE-ТЕРАПИЮ, А ТАКЖЕ УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ОМАЛИЗУМАБА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОМАЛИЗУМАБ, АНТИ-IgE-АНТИТЕЛА, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ, ПОДРОСТКИ, КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

30

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 10.09.2008 г., принята к печати 27.10.2008 г.

Омализумаб (Ксолар, Новартис Фарма АГ, Швейцария), основу которого составляют моноклональные гуманизированные антитела к иммуноглобулину класса E (IgE), разрешен для лечения неконтролируемой atopической бронхиальной астмы у взрослых и детей 12 лет и старше в России с мая 2007 г. Показанием для назначения препарата является среднетяжелое и тяжелое течение болезни, рефрактерное к стандартной ступенчатой терапии [1]. С этих позиций омализумаб назначается на 5-й ступени терапии.

При парентеральном (подкожном) введении омализумаб, представляющий собой моноклональные антитела класса IgG₁, селективно связывает свободные IgE в сыворотке крови больного. Со временем уровень свободных антител IgE снижается столь значительно, что рецепторы на тучных клетках и базофилах дезактивируются, количество их уменьшается, предотвращая развитие каскада аллергической реакции [2, 3].

Эффективность и хорошая переносимость омализумаба у взрослых и подростков 12 лет и старше была показана во многих контролируемых клинических исследованиях [4–6]. В настоящее время изучается применение омализумаба у детей 6–11 лет, а также у пациентов, страдающих тяжелым atopическим дерматитом, хронической крапивницей.

T.V. Kulichenko, R.M. Torshkhoyeva, L.S. Namazova

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

Omalizumab-based treatment of teenagers, suffering from severe atopic bronchial asthma

OMALIZUMAB, A MEDICINE OF THE RECOMBINANT HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODIES TO IgE, IS APPLIED IN RUSSIA AMONG TEENAGERS THROUGHOUT A YEAR. IT IS PRESCRIBED TO PATIENTS WITH SEVERE PERSISTENT INCONTROLLED BY IKS ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA (BA). THE ARTICLE GENERALIZES THE EXPERIENCE OF OMALIZUMAB APPLICATION AMONG TEENAGERS AND HIGHLIGHTS THE FIRST FINDINGS IN RESPECT OF ITS EFFICIENCY AND SAFETY. 6 MONTH LONG OMALIZUMAB-BASED TREATMENT CONTRIBUTES TO THE REDUCTION IN THE RECURRENCE OF THE CLINICALLY SIGNIFICANT BA EXACERBATIONS BY 65% AND THE FREQUENCY OF BA-CAUSED HOSPITALIZATIONS BY 78%. AGAINST THE BACKGROUND OF THE ONGOING TREATMENT, THE INDICES OF THE BRONCHIAL PASSABILITY GET BETTER; THE NEED IN THE BRONCHIAL SPASMOLYTICS FALLS DOWN; BA CONTROL IMPROVES. MOST CHILDREN HAVE A CHANCE TO SIGNIFICANTLY REDUCE THE DOSE OF THE INHALANT GLUCOCORTICOSTEROIDS AGAINST THE OMALIZUMAB-BASED TREATMENT. THE AUTHORS POINTED OUT TO THE REDUCED SYMPTOMS OF THE ALLERGIC RHINITIS, GRASS POLLEN ALLERGY, FOOD ALLERGY AMONG TEENAGERS, WHO HAVE BEEN RECEIVING THE ANTI-IgE-THERAPY FOR A LONG TIME. THEY ALSO NOTED THE SATISFACTORY PROFILE OF OMALIZUMAB SAFETY.

KEY WORDS: OMALIZUMAB, ANTI-IgE-ANTIBODIES, BRONCHIAL ASTHMA, TREATMENT, CHILDREN, TEENAGERS, BRONCHIAL ASTHMA CONTROL.

В Научном центре здоровья детей РАМН омализумаб применяется в течение года. За этот период препарат начали получать 14 подростков в возрасте от 12 до 17 лет. У всех подростков бронхиальная астма имела неконтролируемое течение, несмотря на длительное лечение высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). У 11 из 14 детей лечение продолжается уже более 6 мес, что позволяет в настоящее время сделать первые выводы об эффектах омализумаба.

Целью данного исследования является анализ эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмы у подростков.

Дизайн исследования: открытое неконтролируемое клиническое исследование.

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола от 12 до 17 лет;
- вес 20–150 кг;
- уровень общего сывороточного IgE от 30 до 700 МЕ/мл;
- атопический характер бронхиальной астмы, подтвержденный клиническими проявлениями, кожными тестами и/или исследованиями *in vitro*;
- обратимый характер бронхиальной обструкции;
- неадекватный контроль бронхиальной астмы, несмотря на применение ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах в сочетании с β_2 -агонистами ($\pm$ антилейкотриеновые препараты).

Омализумаб назначался подросткам в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии (табл. 1). Через 12 нед от первой инъекции препарата, согласно Формуляру ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении омализумабом, а также с учетом инструкции по применению препарата, принималось решение о целесообразности продолжения лечения [7].

Дозирование омализумаба: омализумаб (150–375 мг) назначался подкожно каждые 2 или 4 нед. Индивидуальная доза рассчитывалась в зависимости от веса тела и уровня общего сывороточного IgE при первичном обследовании пациента перед началом лечения [1].

Критериями эффективности омализумаба рассматривались:

- частота клинически значимых обострений БА у подростков (снижение показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха (ОФВ₁) менее 60% должного; повышение потребности в β_2 -агонистах в 2 раза в течение не менее 3-х дней; учащение ночных симптомов до 2-х раз в неделю, потребность в системных глюкокортикостероидах);
- частота госпитализаций по поводу БА (каждые 6 мес);
- динамика показателей функции легких (каждые 3 мес);
- динамика показателей АСТ-теста по контролю БА (каждые 3 мес).

Критериями безопасности омализумаба рассматривались:

- развитие серьезных нежелательных явлений, в т.ч. системных;
- развитие местных реакций на введение препарата.

Характеристика пациентов. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2. Обращает на себя внимание высокая частота сочетанной аллергической патологии в подростковом возрасте: у всех пациентов выявлен сопутствующий аллергический круглогодичный ринит, у большинства — поллиноз, у половины — атопический дерматит. Доза ингаляционных глюкокортикостероидов у всех больных составляла от 500 до 1000 мкг по флутиказону пропionate. Один пациент постоянно принимал перорально метипред 16 мг в сут. Системные глюкокортикостероиды

Таблица 1. Идентификация наиболее нуждающихся больных тяжелой бронхиальной астмой для терапии омализумабом (международные рекомендации)

- ♦ Больные тяжелой персистирующей БА, симптомы которой не контролируются на фоне лечения высокими дозами ИГКС и ДДБА, к которым относится одно из следующих:
 - идентифицированный высокий риск летального исхода от БА
 - ≥ 2 тяжелых обострений в год
 - ≥ 3 курсов пероральных ГКС в год
 - постоянные дневные или ночные симптомы БА
 - ограничения повседневной активности во избежание провокации симптомов и обострений

Таблица 2. Характеристика больных, получающих омализумаб ($n = 14$)

Возраст	14,4 $\pm$ 1,7 лет
Мальчики/девочки	7/7
Длительность БА	11,6 $\pm$ 1,9 лет
Атопический дерматит	6/14 (43%)
Круглогодичный аллергический ринит	14/14 (100%)
Поллиноз	13/14 (93%)
Пищевая аллергия	5/14 (36%)
Доза ИГКС (по ФП)	794,3 $\pm$ 308,2 мкг
Применение системных ГКС	5/14 (36%)
Применение АЛТР	3/14 (21%)
Общий IgE	419,6 $\pm$ 170,6

при обострениях БА в течение последнего года до начала лечения омализумабом использовали 5 из 14 подростков. Уровень общего IgE в сыворотке крови у большинства больных значительно превышал нормальные показатели, в связи с чем 11 из 14 наших пациентов получали омализумаб каждые 2 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота клинически значимых обострений БА у пациентов в течение первых 6 мес лечения ($n = 11$) снизилась на 65%, по сравнению с предшествующим полугодием до начала анти-IgE-терапии (рис. 1). Обострения отмечались преимущественно в первые 12 нед лечения омализумабом, когда эффект препарата преждевременно считать полноценным. За весь период наблюдения обострения, потребовавшие назначение системных глюкокортикостероидов, развились у 3-х пациентов, причем у 2-х из них — в первые 12 нед лечения омализумабом.

Частота госпитализаций по поводу обострения БА в течение 6 месяцев лечения снизилась на 78%, по сравнению с аналогичным периодом до назначения омализумаба (рис. 2). Уже после 3-х месяцев лечения отмечается тенденция к нарастанию показателей бронхиальной проходимости. Через 6 мес лечения функция легких достоверно улучшается по сравнению с исходной (рис. 3). Через 8 мес, несмотря на небольшое количество наблюдений ($n = 6$), наблюдается та же тенденция.

В специальной литературе уже неоднократно обсуждался тот факт, что показатели функции легких у детей значительно выше, чем у взрослых, и гораздо хуже коррелируют с частотой и степенью тяжести обострений БА [8, 9]. По дан-

Рис. 1. Частота обострений БА у подростков, получающих омализумаб ($n = 11$)

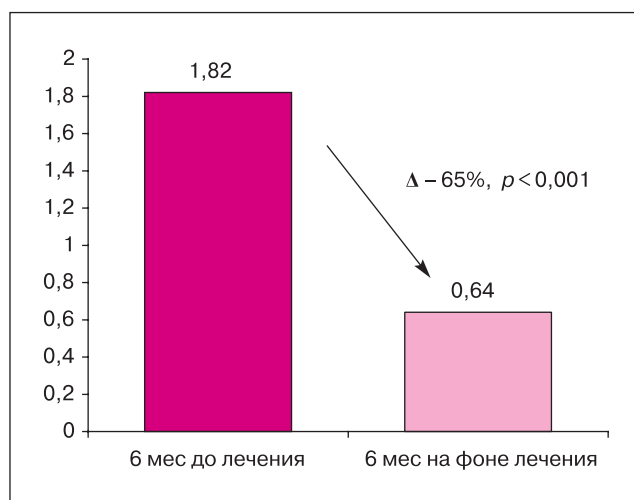


Рис. 2. Частота госпитализаций по поводу БА у подростков, получающих омализумаб ($n = 11$)

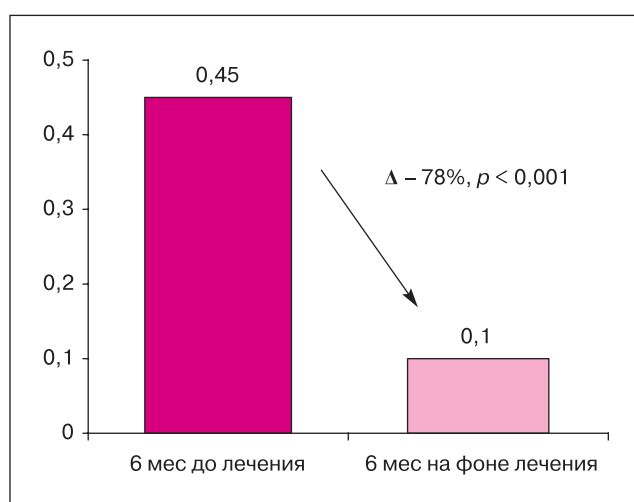
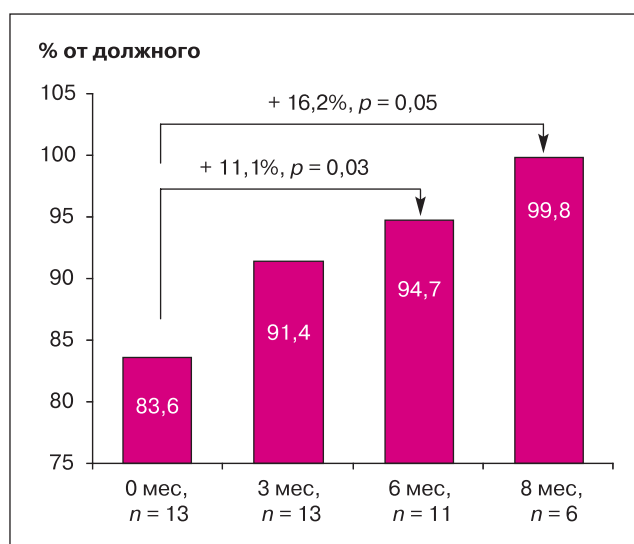


Рис. 3. Прирост ОФВ₁ (%) на фоне лечения омализумабом



ным Bacharier и соавт., среднее значение показателя ОФВ₁ у детей с легкой БА составляет 95,1% должного, у детей со среднетяжелой БА — 90,2% и у пациентов с тяжелым течением болезни — 83,8%. У части пациентов в нашем исследовании исходные показатели ОФВ₁ также были в пределах нормы, снижение их отмечалось в периоды обострений БА. У подростков с исходно низкими показателями ОФВ₁ прирост абсолютного и относительного значения этого параметра оказался весьма существенным. Интересно, что у некоторых из них в течение многих лет до начала терапии омализумабом никогда не отмечалось нормальных значений скоростных показателей, несмотря на постоянное лечение комбинированными противоастматическими препаратами.

Исследования у взрослых пациентов с бронхиальной астмой показали, что наибольшую пользу от анти-IgE-терапии могут получить больные с низкой функцией легких (ОФВ₁ < 60% должного), а также больные часто нуждающиеся в экстренной медицинской помощи или получающие высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [10]. По-видимому, этот вывод может быть актуальным и для подростков.

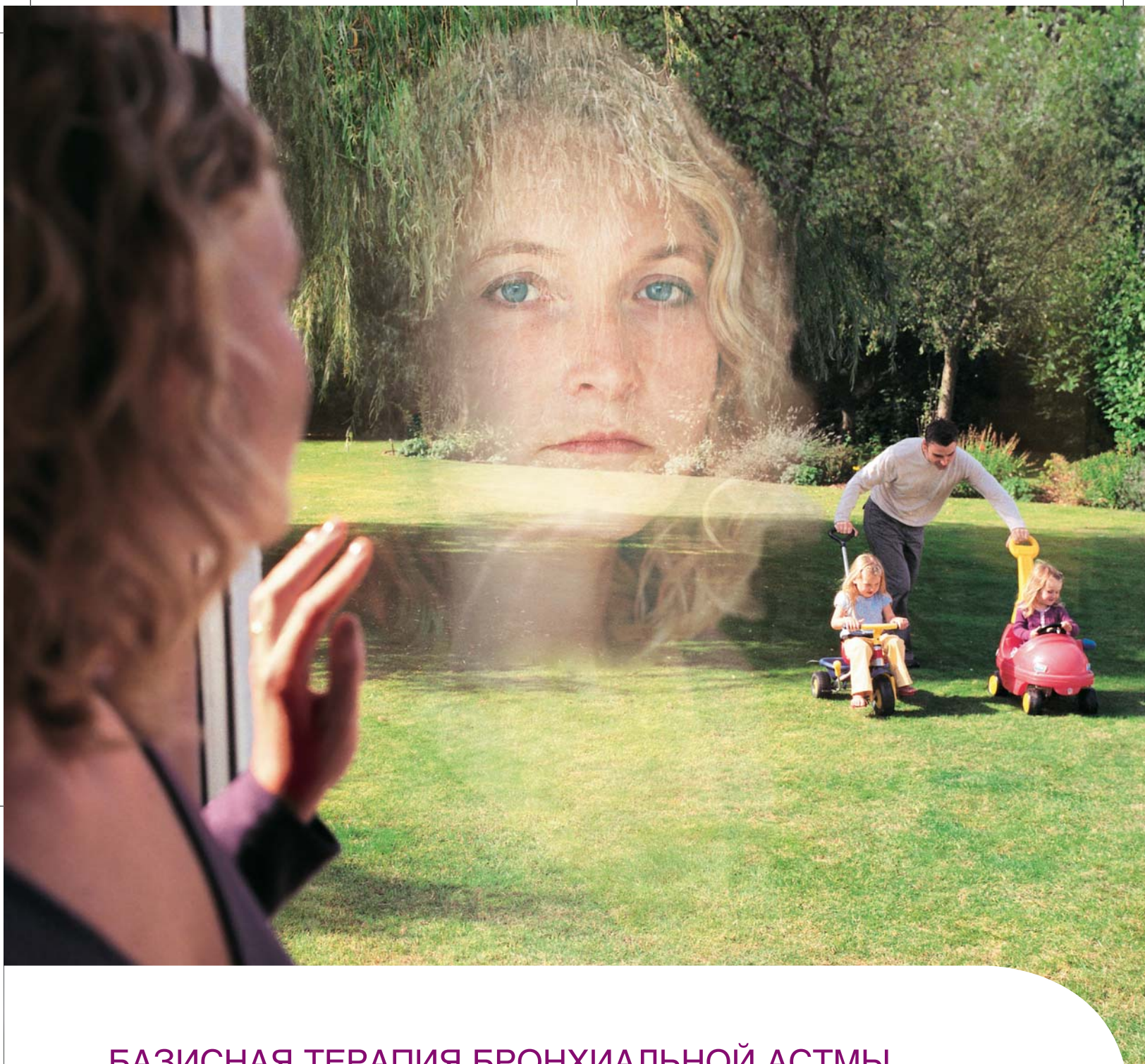
Бронхиальная астма — медленно прогрессирующее заболевание. С течением времени у больных происходит ремоделирование дыхательных путей, наиболее существенно выраженное при тяжелой БА у взрослых. Логично предположить, что у детей структурные изменения в дыхательных путях могут быть менее выраженными.

На сегодняшний день известно, что лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), в том числе и раннее его начало, не изменяют течения болезни, не предотвращают прогрессирование структурных изменений в бронхах [11, 12]. Можно ли рассматривать в этой связи омализумаб как препарат, предотвращающий прогрессирование БА, покажет время.

На фоне лечения омализумабом все пациенты отмечали уменьшение выраженности дневных и ночных симптомов БА, потребности в короткодействующих бета-агонистах. Показатели АСТ-теста, применяемого в рутинной практике для оценки контроля БА, достоверно улучшались с первых месяцев приема омализумаба (рис. 4, 5). К 6 месяцам лечения общий балл в АСТ-тесте у всех больных был не ниже 20, что соответствует частично или полностью контролируемой БА.

Доза ИГКС была снижена у 9 из 11 детей, получавших омализумаб не менее 6 мес: у одного пациента удалось снизить дозу ИГКС в 4 раза от исходной, еще у одного подростка — на 20% от исходной, у остальных 7 детей — на 50%. Снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов осуществлялось в периоде клинической ремиссии БА и сопутствующих аллергических болезней. Не проводилась коррекция терапии в сезон значимого для пациента цветения или вероятного сезонного обострения болезни.

У пациента, получающего системные глюкокортикостероиды, доза метипреда была медленно снижена с 16 до 11 мг в сутки. Снижение системных ГКС у этого больного проводится с осторожностью, именно у него из всех наблюдаемых подростков состояние остается наименее стабильным. В течение года применения омализумаба у подростков мы не отметили развития серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Не было зафиксировано также никаких системных реакций на препарат. Изредка отмечались местные умеренно выраженные реакции в виде эритемы и бляшки в месте подкожной инъекции. Подобные местные постинъекционные изменения возникли у 3-х пациентов (все с избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой), регрессировали в течение короткого времени



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

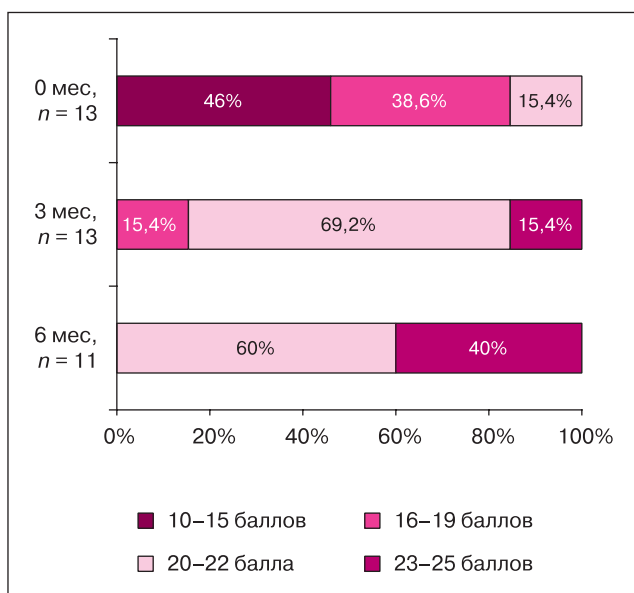
КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ ЖИЗНЬ



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

Ксолар
омализумаб

Рис. 4. Результаты АСТ-теста на фоне лечения омализумабом (доля больных с удовлетворительной степенью контроля БА)



у всех этих больных, при последующих введениях препарата имела тенденция к их угасанию. В целом переносимость препарата была хорошей у всех пациентов.

Тем не менее, не стоит забывать, что препарат относится к группе иммунобиологических средств, поэтому рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 1–2 часов после инъекции препарата.

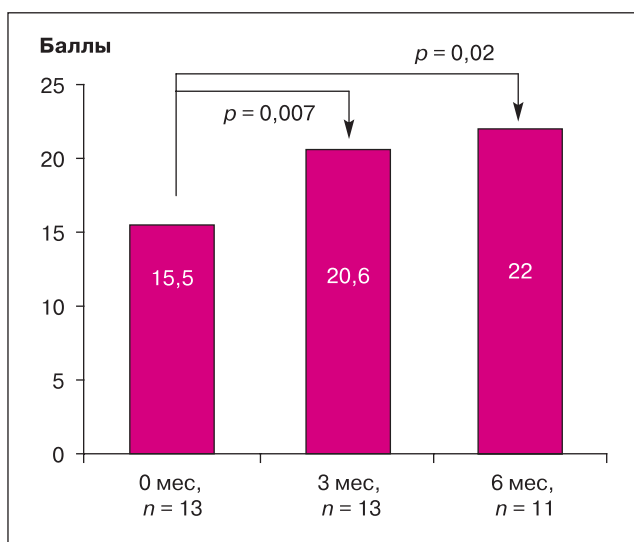
Таким образом, проведенный анализ клинических и функциональных данных показал, что на фоне лечения омализумабом:

- достоверно уменьшается частота клинически значимых обострений и госпитализаций по поводу БА у подростков;
- улучшается контроль болезни за счет снижения частоты и тяжести дневных и ночных симптомов;
- уменьшается потребность в лекарственных средствах;
- возможно существенное снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов;
- отмечается значительное уменьшение проявлений сопутствующей аллергической патологии: аллергического ринита, поллиноза, атопического дерматита, крапивницы, пищевой аллергии;
- улучшаются показатели бронхиальной проходимости, в том числе происходит нормализация показателей функции легких у подростков с исходно резко сниженными скоростными показателями — у них, как и у взрослых пациентов с $ОФВ_1 < 60\%$ должного, эффект особенно значителен.

Влияние омализумаба на клинические проявления БА, функциональные показатели дыхания, эффективность в отношении сочетанной атопической патологии требуют дальнейшего изучения. Описанное в связи с этим влияние на структурные изменения бронхов при БА позволяет предположить потенциальное сдерживающее влияние омализумаба на прогрессирование болезни.

В статье обобщен имеющийся на сегодняшний день опыт применения омализумаба в лечении подростков с тяжелой атопической бронхиальной астмой. Работа с этими пациентами проводится при тесном сотрудничестве различных клинических и диагностических подразделений НЦЗД РАМН. Авторы выражают искреннюю признательность всем сотрудникам, принимающим непосредственное участие в лечении и обследовании: д.м.н., проф., член-корр. РАМН Балаболкину И.И., д.м.н., проф. Лукиной О.Ф., к.м.н. Кудрявцевой А.В., к.м.н. Кувшиновой Е.Д., к.м.н. Реутовой В.С., к.м.н. Кожевниковой О.В., врачам Вишневой Е.А., Бараннику В.А., Патрушевой Ю.С. Ценную консультативную поддержку в принятии решений при отборе пациентов оказывали пульмонолог к.м.н. Княжеская Н.П., а также д.м.н., проф. Таточенко В.К.

Рис. 5. Контроль БА — по данным АСТ-теста на фоне лечения омализумабом (средние значения показателей АСТ-теста в динамике)



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xolair prescribing information. Genentech. Inc., April 2006.
2. D'Amato G. Expert // Opin. Biol. Ther. — 2003. — № 3. — P. 371–376.
3. Davis L.A. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma // Ann. Pharmacother. — 2004. — № 38. — P. 1236.
4. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // European Respiratory Journal. — 2001. — № 18. — P. 254–261.
5. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // Allergy. — 2005. — № 60. — P. 302–308.
6. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody for the treatment of severe allergic asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2001. — V. 108, № 2. — P. 184–190.
7. European Medicines Agency Web site. Доступен по адресу: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>. Assesed July, 2008.
8. Bacharier et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004.
9. Paull et al. // Pediatr. Pulmonol. — 2005.
10. Bousquet J., Wenzel S., Holgate S. et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma // Chest. — 2004. — № 125. — P. 1378–1386.
11. Guilbert et al. // N. Eng. J. Med. — 2006.
12. Bisgaard et al. // N. Engl. J. Med. — 2006.

Оригинальная статья

В.Н. Панфилова¹, Т.Е. Таранушенко¹, О.А. Терентьева²¹ Красноярский государственный медицинский университет² Красноярская краевая детская больница

Оценка эффективности лечения диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом типа 1 ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента

ПРОВЕДЕН АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ВЫРАЖЕННОСТИ АЛЬБУМИНУРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 (СД1). ИССЛЕДОВАНЫ 4 ГРУППЫ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ СД: ДО 3 ЛЕТ, 3–5 ЛЕТ, 5–10 ЛЕТ И БОЛЕЕ 10 ЛЕТ. ПОВЫШЕННАЯ ЭКСКРЕЦИЯ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ ОТМЕЧЕНА ВО ВСЕХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ, С НАРАСТАНИЕМ ЧАСТОТЫ И ВЫРАЖЕННОСТИ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ СД СВЫШЕ 10 ЛЕТ; ДИАГНОЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (ДН) В СООТВЕТСТВИИ С ПРИНЯТЫМИ КРИТЕРИЯМИ УСТАНОВЛЕН У 15,4% ОБСЛЕДОВАННЫХ, ПРИ ЭТОМ 9 ИЗ 55 ДЕТЕЙ С ДН ИМЕЮТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СД1 МЕНЕЕ 3 ЛЕТ. В КОГОРТЕ НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ МЕДИАНА ДЕБЮТА МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ ПРИХОДИТСЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СД1 4 ГОДА, ПРОТЕИНУРИЯ НАЧИНАЛАСЬ В СРЕДНЕМ ЧЕРЕЗ 6 ЛЕТ БОЛЕЗНИ. ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ) В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС БЫЛА ЭФФЕКТИВНОЙ У ДЕТЕЙ С МИКРОАЛЬБУМИНУРИЕЙ, БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛУЧЕН ПРИ ПРОДОЛЖЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА; ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА ВЫРАЖЕННОСТЬ АЛЬБУМИНУРИИ ВНОВЬ НАРАСТАЛА В БЛИЖАЙШИЕ ПОЛГОДА. У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕИНУРИЕЙ ЛЕЧЕНИЕ ИАПФ ОКАЗАЛОСЬ НЕДОСТАТОЧНО ЭФФЕКТИВНЫМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДСТАВЛЕННОГО АНАЛИЗА СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИАПФ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЯХ ДН, ПОДТВЕРЖДАЮТ НЕОБРАТИМОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕФРОПАТИИ ПРИ ИСХОДНО ВЫСОКОМ УРОВНЕ ЭКСКРЕЦИИ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ НЕЗАВИСИМО ОТ СТАЖА БОЛЕЗНИ И ОПРЕДЕЛЯЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕГО НАЧАЛА ТЕРАПИИ ИАПФ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 1, ДЕТИ, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, АЛЬБУМИНУРИЯ, ПРОТЕИНУРИЯ, ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.

35

Контактная информация:

Панфилова Виктория Николаевна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры детских болезней № 1
Красноярского государственного
медицинского университета
Адрес: 660074, Красноярск,
ул. Академика Киренского, д. 2А,
тел. 8 (3912) 43-39-52
Статья поступила 17.07.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Нефропатия у больных сахарным диабетом (СД) является одним из частых микрососудистых осложнений, которое при прогрессивном течении приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Известна этапность развития диабетической нефропатии (ДН) и обратимость данного осложнения на ранних стадиях [1, 2]. В детском и подростковом возрасте у больных чаще диагностируется ДН в потенциально обратимой стадии микроальбуминурии (МАУ). По данным различных исследований МАУ выявляют примерно у 5–10% больных СД детей [3, 4].

Учитывая возможность обратного развития нефропатии на стадии МАУ, актуальной является своевременная диагностика осложнения и возможно раннее

V.N. Panfilova¹, T.Ye. Taranushenko¹, O.A. Terentjeva²¹ Krasnoyarsk State Medical University² Krasnoyarsk Krai Children's Hospital

Treatment estimation of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus by angiotensin converting enzyme inhibitors

THE RESEARCHERS ANALYZED THE RATE AND INTENSITY OF ALBUMINURIA AMONG CHILDREN AND TEENAGERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS (DM1). THEY STUDIED 4 GROUPS OF PATIENTS WITH VARIOUS DIABETES DURATION: 3 YEARS, FROM 3 TO 5 YEARS, FROM 5 TO 10 YEARS AND OVER 10 YEARS. INCREASED RENAL EXCRETION OF ALBUMIN WAS REGISTERED ACROSS ALL THE GROUPS OF PATIENTS ALONG WITH THE INCREASE OF THE RATE AND INTENSITY PROVIDED DIABETES DURATION IS OVER 10 YEARS. SUBJECT TO THE APPROVED CRITERIA, DIABETIC NEPHROPATHY WAS DIAGNOSED IN 15.4% OF PATIENTS, WHEREAS 9 OF 55 CHILDREN WITH DIABETES HAVE HAD DM1 FOR LESS THAN 3 YEARS. THE MEDIAN OF THE MICROALBUMINURIA DEBUT FALLS INTO THE DM1 DURATION OF 4 YEARS, WHILE PROTEINURIA BEGIN IN 6 YEARS OF THE DISEASE AT THE MEAN. ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS BASED THERAPY FOR 6 MONTHS PROVED TO BE EFFICIENT AMONG CHILDREN WITH MICROALBUMINURIA. A MORE INTENSE EFFECT HAS BEEN OBTAINED WHEN THE TREATMENT COURSE WAS FOR 1 YEAR. ONCE THE MEDICATION WAS CANCELED THE INTENSITY OF ALBUMINURIA INCREASED FOR THE NEXT SIX MONTHS AGAIN. AMONG THE PATIENTS WITH PROTEINURIA, THE TREATMENT BY THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS PROVED TO BE INSUFFICIENTLY EFFICIENT. THE RESULTS OF THE PRESENT ANALYSIS SHOWED THE EFFICIENCY OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS BASED THERAPY AT THE PRECLINICAL DIABETES STAGES, CONFIRMED IRREVERSIBILITY OF THE NEPHROPATHY ADVANCE AGAINST INITIALLY HIGH EXCRETION OF ALBUMIN WITH URINE IRRESPECTIVE OF THE DISEASE STAGE AND DEFINED THE NECESSITY TO START THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS BASED THERAPY AT AN EARLY STAGE TO ACHIEVE THE LONG-TERM RESULTS.

KEY WORDS: TYPE 1 DIABETES MELLITUS, CHILDREN, DIABETIC NEPHROPATHY, ALBUMINURIA, PROTEINURIA, ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS.

начало терапии. В лечении диагностированной нефропатии применяют в основном ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [5, 6]. Эффективность иАПФ доказана множественными исследованиями, однако нет единой точки зрения по обоснованности назначения данной группы препаратов у детей [3, 7]. Кроме того, до последнего времени в аннотациях к иАПФ детский возраст указан как одно из противопоказаний к применению. Цель исследования — изучение частоты и выраженности раннего маркера ДН — экскреции альбумина с мочой — у пациентов в течение 9 лет наблюдения, а также оценка эффективности терапии ДН иАПФ у детей и подростков с СД1.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучена экскреция альбумина с мочой в когорте детей и подростков до 18 лет, страдающих СД1. Пациентов наблюдали с дебюта заболевания. Общее количество обследованных составило 356 человек, суммарное количество наблюдений — 2324. Больные были разделены на 4 группы в зависимости от продолжительности СД: I группу ($n = 106$) составили дети и подростки, болеющие СД1 не более 3 лет; II ($n = 85$) — 3–5 лет; III ($n = 124$) — 5–10 лет; IV ($n = 41$) — более 10 лет. Возраст пациентов, включенных в исследование, находился в диапазоне от 14 мес до 18 лет. Средний возраст обследованных составил 12,6 года (95% ДИ: 11,8–12,1). Наблюдение пациентов с СД1 продолжалось в течение 9 лет.

Всем больным проводили трехкратное динамическое исследование ночной мочи на альбумин (собирали первую порцию мочи после пробуждения больного) [8]. Нормальным считали уровень альбумина в моче менее 20 мг/л, МАУ диагностировали при уровне 20–199 мг/л в двух из

трех порций мочи, протеинурию — при уровне более 200 мг/л в двух из трех порций мочи [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость частоты микроваскулярных осложнений СД, в том числе нефропатии, от длительности болезни трактуется неоднозначно [10, 11]. В нашем исследовании альбуминурию (АУ) выше 20 мг/л выявили в 37,5% всех анализов утренней мочи независимо от стажа заболевания. К финалу исследования у 25% детей всех групп выявлена альбуминурия, в том числе у 21,9% в форме микроальбуминурии, у 3,1% в форме протеинурии (табл. 1). Диагноз ДН в соответствии с принятыми критериями установлен у 15,4% обследованных, при этом 9 из 55 детей с ДН имели продолжительность СД1 менее 3 лет.

Как следует из представленных выше данных, альбуминурия выше нормальных значений отмечена во всех группах, даже в первые годы заболевания СД1. Определен стаж СД1, при котором впервые у больных зафиксированы повышенные значения альбуминурии (табл. 2). В I группе медиана продолжительности СД1 составила 1,46 года для МАУ и 1,6 года для протеинурии. Во II группе данные показатели составили 3 года (МАУ) и 3,65 года (непостоянная протеинурия). У детей, болеющих СД 5–10 лет, медиана стажа заболевания, при котором впервые появлялась экскреция как низких, так и высоких количеств альбумина в утренней моче, составила 6 лет, и в IV группе медиана дебюта МАУ приходилась на 8-й год болезни, протеинурия регистрировалась примерно в то же время (через 9 лет от начала СД1). В целом в когорте наблюдаемых больных медиана дебюта МАУ приходится на стаж СД1 4 года, протеинурия же началась в среднем через 6 лет болезни, различия между подгруппами были статистически значимыми ($p = 0,0025$).

Таблица 1. Количество больных с альбуминурией к окончанию периода наблюдения

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа	p	Все группы
Кол-во обследованных, $n(\%)$	106 (100)	85 (100)	124 (100)	41 (100)		356 (100)
Альбуминурия выше 20 мг/л	16 (15,1)	17 (20)	34 (27,4)*	22 (63,41)*,**	$< 0,001$	89 (25)
МАУ	15 (14,5)	17 (20)	28 (22,6)	18 (43,9)*,**,***	0,002	78 (21,9)
Протеинурия	1 (0,9)	—	6 (4,8)	4 (9,8)*	0,011	11 (3,1)
Диагноз ДН	9 (8,5)	8 (9,4)	22 (17,7)	16 (39)		55 (15,4)

Примечание:

* — сравнение с I группой; ** — сравнение со II группой; *** — сравнение с III группой; критерий χ^2 .

Таблица 2. Сроки появления альбуминурии у детей с СД1

Группа	Стаж СД1, при котором впервые отмечен повышенный уровень альбуминурии (Ме), годы		
	Альбуминурия от 20 до 199 мг/л	Альбуминурия более 200 мг/л	p
I группа	1,46	1,6	0,4835
II группа	3	3,65	0,0268
III группа	6	6	0,2943
IV группа	8	9	0,4163
Итого	4	6	0,0025

Примечание:

для сравнения между группами использован критерий Краскала–Уоллиса, для сравнение уровней альбуминурии — критерий Колмогорова–Смирнова.

Для уточнения доли пациентов с альбуминурией (табл. 3) внутри исследуемых групп все обследованные были ранжированы на четыре подгруппы: дети, у которых уровень альбуминурии не превышал нормативных значений; пациенты с МАУ; пациенты с протеинурической стадией ДН; пациенты с СД1, у которых выделение альбумина с мочой регистрировалось выше пороговых величин периодически (независимо от лечения иАПФ).

В I группе большинство детей не имели повышенной экскреции альбумина, однако у 8,6 и 1,1% больных отмечены МАУ и протеинурия соответственно ($p < 0,01$). Во II группе ДН в стадии протеинурии не зарегистрирована, соотношение детей в других подгруппах было аналогично таковому в I группе. В III группе при сохранении указанных особенностей доля детей с нормоальбуминурией становится значимо меньше, чем при стаже СД1 до 3 лет (в сравнении с I группой $p < 0,01$) и отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с повышенной экскрецией альбумина. В IV группе указанные выше различия в рассматриваемых подгруппах не выявляются, однако существенно снижается доля детей без альбумину-

рии (31,7%), при увеличении количества больных с МАУ (31,7%, $p = 0,002$) и протеинурией (12,2%, $p = 0,003$) в сравнении с другими группами.

В соответствии с полученными данными установлено, что с увеличением продолжительности СД уменьшается количество больных с нормоальбуминурией и параллельно нарастает доля пациентов с МАУ и протеинурией; при этом в рассматриваемых группах число детей, у которых альбумин в моче появлялся периодически, остается сопоставимым.

Лечение иАПФ проводили детям с альбуминурией во всех группах наблюдения. Препараты (каптоприл или эналаприл) назначали больным с повышенной экскрецией альбумина, но в силу разных обстоятельств назначенную терапию получали не все дети, что позволило в дальнейшем оценить динамику альбуминурии в зависимости от наличия или отсутствия терапии. Экскреция альбумина до начала приема препаратов была сопоставима между лечившимися и нелечившимися пациентами в I и II группах (табл. 4), тогда как при продолжительности СД1 более 5 лет (III и IV группы) значения МАУ были выше у пациентов, которые впоследствии получали терапию иАПФ.

Таблица 3. Количество пациентов с различным уровнем экскреции альбумина с мочой

Группа	Количество больных, n (%)				p
	Альбуминурия < 20 мг/л	МАУ	Протеинурия	Непостоянная альбуминурия	
I (n = 93)	72 (77,4)*	8 (8,6)	1 (1,1)**	12 (12,9)	< 0,001
II (n = 84)	61 (72,6)*	8 (9,5)	–	15 (17,9)	< 0,001
III (n = 122)	73 (59,8)* †	15 (12,3)	7 (5,7)**	27 (22,1)	< 0,001
IV (n = 41)	13 (31,7) ‡	13 (31,7)‡	5 (12,2)†	10 (24,4)	0,179
Значение p (между группами)	<0,001	0,002	0,003	0,368	

Примечание:

* — различия со всеми подгруппами; ** — различия указанных подгрупп с непостоянной альбуминурией; † — различия с I группой; ‡ — различия с I–III группами (критерий χ^2).

Таблица 4. Альбуминурия (Ме) у больных СД1 до начала лечения/мг/л

Группа	Показатели	Лечение иАПФ	Без лечения	p
I	Количество больных	n = 9 (МАУ 8/протеинурия 1)	n = 14	
	МАУ	39	21,5	0,3044
	Протеинурия	196	–	–
II	Количество больных	n = 16	n = 19	
	МАУ	22,5	22,5	0,9387
	Протеинурия	–	–	–
III	Количество больных	n = 30 (МАУ 25/ПУ 5)	n = 32 (МАУ 28/ПУ 4)	
	МАУ	42,2	20	< 0,001
	Протеинурия	100	101,5	0,1585
IV	Количество больных	n = 20 (МАУ 15/ПУ 5)	n = 18	
	МАУ	74,7	24	0,0001
	Протеинурия	100	–	
Все	Количество больных	n = 75 (МАУ 64/ПУ 11)	n = 83 (МАУ 79/ПУ 4)	
	МАУ	38	21	< 0,001
	Протеинурия	116,5	241,5	0,0653

Примечание:

использован критерий Колмогорова–Смирнова.

Изучена динамика МАУ через 6, 12 мес лечения и после отмены иАПФ (табл. 5). В I и II группах как у пациентов, получавших иАПФ, так и у нелечившихся детей, значимых изменений уровня альбуминурии по этапам наблюдения не зарегистрировано. После отмены терапии анализируемый показатель оставался на сопоставимом с предшествующими исследованиями уровне. Следует отметить, что в этих группах не было существенных различий на каждом из этапов обследования между лечившимися и нелечившимися больными. В III группе на фоне терапии иАПФ отмечено некоторое уменьшение альбуминурии на уровне тенденции ($p = 0,0608$), при этом в динамике значения МАУ стали сопоставимы с таковыми у нелеченых пациентов. В IV группе концентрации альбуминурии, более высокие в начале лечения по сравнению с нелечеными боль-

ными ($p = 0,0001$), значимо уменьшились за 6 и 12 мес терапии иАПФ ($p = 0,0013$); после отмены препаратов значения альбуминурии имели тенденцию к увеличению, без статистической значимости ($p = 0,059$).

В целом у пациентов с МАУ лечение иАПФ в течение 6 мес позволило установить существенное снижение показателей выделяемого альбумина; более выраженный эффект лечения получен через 12 мес терапии ($p < 0,001$). Также у пациентов всех групп отмечено отсутствие стойкого эффекта от лечения, что подтверждается увеличением значений МАУ через 6 мес после отмены иАПФ ($p = 0,0425$).

Представленные данные по пациентам с МАУ не соответствуют данным мета-анализа, опубликованного в 2001 г., в которых наименьшая эффективность лечения иАПФ бы-

Таблица 5. Динамика микроальбуминурии Ме в зависимости от наличия и продолжительности лечения иАПФ, мг/л

Группа (n)	Сроки наблюдения	Лечение иАПФ	Без лечения	p
I (24, леченые — 8, нелеченые — 14)	1. До лечения	39	21,5	0,3044
	2. Через 6 мес	47,5	20	0,1508
	3. Через 12 мес	25	22	0,2461
	p (1–3)	0,3679	0,7711	
	4. Через 6 мес после лечения	10,5	–	–
	p (2–4)	0,1889	–	–
II (35, леченые — 16, нелеченые — 19)	1. До лечения	22,5	22,5	0,9387
	2. Через 6 мес	18,5	23	0,5655
	3. Через 12 мес	25	30	0,9561
	p (1–3)	0,8187	0,6514	
	4. Через 6 мес после лечения	39	–	–
	p (2–4)	0,5164	–	–
III (55, леченые — 25, нелеченые — 30)	1. До лечения	42,2	20	< 0,001
	2. Через 6 мес	32	26	0,6798
	3. Через 12 мес	25	27	0,8593
	p (1–3)	0,0608	0,2818	
	4. Через 6 мес после лечения	31	–	–
	p (2–4)	0,6703	–	–
IV (33, леченые — 15, нелеченые — 18)	1. До лечения	74,7	24	0,0001
	2. Через 6 мес	31*	30,32	0,8828
	3. Через 12 мес	11,6*	24,9	0,0665
	p (1–3)	0,0013	0,9935	
	4. Через 6 мес после лечения	55,5	–	–
	p (2–4)	0,059	–	–
Все группы (145, леченые — 64, нелеченые — 81)	1. До лечения	38	21	< 0,001
	2. Через 6 мес	31*	23	0,216
	3. Через 12 мес	21*, **	25	0,6086
	p (1–3)	< 0,001	0,8805	
	4. Через 6 мес после лечения	34***	–	–
	p (2–4)	0,0425	–	–

Примечание:

* — сравнение с этапом «до лечения», ** — сравнение с 6 мес лечения, *** — сравнение с 12 мес лечения; использован коэффициент конкордации Кендала. Для сравнения подгрупп «лечение иАПФ» и «без лечения» использован критерий Колмогорова–Смирнова.

ла получена у взрослых больных с низким уровнем альбуминурии [12].

Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности лечения иАПФ у детей с МАУ в течение 6 мес и, особенно, в течение 1 года; последующая отмена препарата сопровождается нарастанием концентраций МАУ в ближайшие полгода, что свидетельствует о необходимости более тщательного динамического контроля МАУ и проведении повторных курсов терапии.

Наряду с оценкой динамики МАУ проанализирована эффективность терапии пациентов с протеинурией. Дети лечились более продолжительно, поэтому анализировались четыре этапа наблюдения — 6, 12 мес, более 12 мес (18–24 мес) и после прекращения приема иАПФ (табл. 6). Больные II группы в анализе участия не принимали, так как в этой группе ДН в стадии ПУ не выявлено.

В каждой из анализируемых групп, как и в целом во всех группах, какой-либо значимой динамики показателей не отмечено; незначительное снижение протеинурии на уровне тенденции зарегистрировано в III группе — медиана

протеинурии по этапам обследования составила 100–316–37–33 мг/л. В этой же группе через 12 мес терапии значения протеинурии стали меньше аналогичного показателя у не получавших лечение больных ($p = 0,019$). Через 6 мес после окончания терапии во всех группах, так же, как и у пациентов с МАУ, отмечена тенденция к нарастанию выраженности протеинурии.

В соответствии с полученными результатами можно судить о недостаточной эффективности стандартных схем лечения иАПФ для больных с ДН в стадии протеинурии. По данным других исследователей достигнуть продолжительной ремиссии протеинурии у взрослых больных с СД1 удавалось в результате энергичной антигипертензивной терапии [13]. Неэффективность лечения у наших пациентов может быть обусловлена относительно коротким курсом лечения (в среднем 9–12 мес против 2 лет в указанном исследовании), либо недостаточными субгипотензивными дозами иАПФ для данного контингента больных. Следует также принять во внимание низкую приверженность к терапии детей и их родителей при нормальных показателях артериального давления

Таблица 6. Динамика протеинурии (Ме) в зависимости от наличия и продолжительности лечения иАПФ, мг/л

Группа (n)	Сроки наблюдения	Лечение иАПФ	Без лечения	p
I (1, леченные — 1, нелеченные — 0)	1. До лечения	196	—	—
	2. Через 6 мес	83	—	—
	3. Через 12 мес	241	—	—
	4. Более 12 мес	98,5	—	—
	p (1–4)	0,3916		
	5. Через 6 мес после лечения	—	—	—
II (9, леченные — 5, нелеченные — 4)	1. До лечения	100	101,5	0,1585
	2. Через 6 мес	316	305	0,9762
	3. Через 12 мес	37	241,5	0,019
	4. Более 12 мес	33	—	—
	p (1–4)	0,1116	0,3679	
	5. Через 6 мес после лечения	439,5	—	—
	p (2–5)	0,2407		
IV (5, леченные — 5, нелеченные — 0)	1. До лечения	100	—	—
	2. Через 6 мес	332	—	—
	3. Через 12 мес	100	—	—
	4. Более 12 мес	166	—	—
	p (1–4)	0,5319		
	5. Через 6 мес после лечения	354	—	—
	p (2–5)	0,8013		
Все группы (15, леченные — 11, нелеченные — 4)	1. До лечения	116,5	241,5	0,0653
	2. Через 6 мес	260	305	0,4353
	3. Через 12 мес	116,5	241,5	0,2668
	4. Более 12 мес	69	—	—
	p (1–4)	0,2407	0,6065	
	5. Через 6 мес после лечения	354	—	—
	p (2–5)	0,6922		

Примечание:

для сравнения между этапами обследования внутри групп использован коэффициент конкордации Кендала.

Сравнение подгрупп «лечение иАПФ» и «без лечения» проведено с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Таблица 7. Количество больных с положительной и отрицательной динамикой альбуминурии при лечении иАПФ

Группа	Положительная динамика	Отрицательная динамика	Без динамики	p
I, n = 9 (100%)	5 (55,6)	4 (44,4)	0*	< 0,001
II, n = 16 (100%)	11 (68,8)	3 (18,8)	2 (12,5)	0,0001
III, n = 30 (100%)	27 (90)*	2 (6,7)	1 (3,3)	< 0,001
IV, n = 20 (100%)	16 (80)	3 (15)	1 (5)	< 0,001
Все группы, n = 75 (100%)	59 (78,7)*	12 (16)	4 (5,3)	< 0,001

Примечание:

* — различия с подгруппами «отрицательная динамика» и «без динамики»; ** — различия подгруппы «без динамики» с другими подгруппами. Использован критерий χ^2 .

(повышенное артериальное давление отмечено лишь у 3 пациентов с протеинурией из III группы и у 3 из IV группы).

Результаты представленного анализа свидетельствуют об эффективности 6-месячного курса терапии иАПФ при доклинических стадиях ДН, подтверждают необратимость прогрессирования нефропатии при исходно высоком уровне экскреции альбумина с мочой (независимо от стажа болезни), и определяют необходимость раннего начала терапии иАПФ для достижения положительного результата.

Сравнение количества больных с разным ответом на лечение (положительная или отрицательная динамика альбуминурии, либо без динамики) показало, что положительный результат значимо чаще выявлялся у детей III группы, а также в общей когорте больных (табл. 7).

Следовательно, без учета уровня альбуминурии, положительный результат лечения достигнут у 78,7% больных (55,6–90% по группам). Эффекта от лечения не отмечено у 21,3% детей. Таким образом, выполненное исследование позволило представить данные по частоте и выраженности альбуминурии, как раннего маркера ДН, а также оценить эффективность терапии иАПФ с учетом продолжительности курса лечения, уровня экскреции альбумина с мочой у детей и подростков с СД1 за период 9-летнего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота диагноза ДН (в соответствии с принятыми критериями) составила 15,4% у детей и подростков с СД1 независимо от продолжительности болезни; при этом у 8,5% больных ДН диагностирована при стаже заболевания менее 3 лет; при стаже заболевания более 10 лет доли пациентов с нормальным и повышенным уровнем альбуминурии были сопоставимыми.

В когорте наблюдаемых больных наибольшая вероятность появления МАУ приходится на 4–5-й годы после начала СД, протеинурия манифестировала в среднем через 6 лет болезни.

Терапия иАПФ в течение 6 мес эффективна у детей с МАУ, более выраженный эффект получен при продолжении лечения в течение 1 года, через 6 мес после отмены препарата альбуминурия вновь нарастает; у больных с протеинурией лечение иАПФ в субгипотензивных дозах было менее эффективным.

Результаты представленного анализа свидетельствуют о положительном результате лечения у 78,7% больных (55,6–90% по группам) и отсутствии эффекта у 21,3% детей с ДН независимо от длительности заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mogensen C., Christensen C., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis of the stage of incipient nephropathy // *Diabetes*. — 1983. — V. 32. — P. 64–78.
2. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А. Поражение почек при СД: диагностика, профилактика и лечение // *Сахарный диабет*. — 2003. — № 1. — С. 23–28.
3. Moore T.H.M., Shield J.P.H. Microalbuminuria in adolescents and children with insulin dependent diabetes: the MIDAC study // *Arch. Dis. Child*. — 2000. — V. 83. — P. 239–243.
4. Holl R.W., Grabert M., Thon A., Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — P. 1555–1560.
5. Magensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria // *Lancet*. — 1995. — V. 346. — P. 1080–1084.
6. Папаян А.В., Шуцкая Ж.В. Современные методы профилактики прогрессирования диабетической нефроангиопатии в детском возрасте // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 1998. — № 4. — С. 34–38.
7. Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H. et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes // *Engl. J. Med*. — 2003. — V. 348, № 23. — P. 2285–2293.
8. Bakker A.J. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22. — P. 307–313.
9. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — С. 582.
10. Drummond K.N., Kramer M.S., Suissa S. et al. Effects of Duration and Age at Onset of Type 1 Diabetes on Preclinical Manifestations of Nephropathy // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 52, № 7. — P. 1818–1824.
11. Vasovic O., Zamaklar M., Lalic K. et al. Relationship between low glomerular filtration rate, hypertension, and microalbuminuria in type 1 diabetes mellitus // *Vojnosanit Pregl*. — 2005. — V. 62, № 5. — P. 349–355.
12. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data // *Ann. Intern. Med*. — 2001. — V. 134, № 5. — P. 370–379.
13. Hovind P., Rossing L., Tarnow H. et al. Remission of Nephrotic-Range Albuminuria in Type 1 Diabetic Patients // *Diabetes Care*. — 2001. — V. 24. — P. 1972–1977.

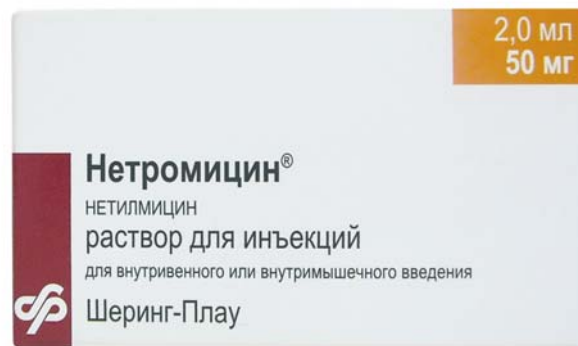
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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

Оригинальная статья

И.В. Давыдова, Г.В. Яцык, О.Ф. Лукина, О.В. Тресорукова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни

В СТАТЬЕ ОТРАЖЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СТЕРОИДОВ (СУСПЕНЗИИ БУДЕСОНИДА) У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИСКУССТВЕННУЮ ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПАЗИЮ. АВТОРЫ ИЗУЧИЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА, ВЫПОЛНИЛИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ОЦЕНКУ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ БРОНХОФОНОГРАФИИ ПРИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ДО 6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ, БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ, ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКАЯ МАССА ТЕЛА, БРОНХОФОНОГРАФИЯ, АКУСТИЧЕСКАЯ РАБОТА ДЫХАНИЯ.

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения
пульмонологии и аллергологии Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-93-31
Статья поступила 12.04.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

42

Проблема бронхолегочной дисплазии (БЛД) остается актуальной уже более 40 лет, с момента описания данной патологии в Великобритании Норсвеем в 1967 г., как состояния, вторично возникающего на фоне терапии болезни гиалиновых мембран (респираторного дистресс-синдрома) и характеризующегося повреждением легочной ткани под воздействием механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и кислорода [1]. Современные мировые тенденции в эпидемиологии БЛД выражаются, с одной стороны, в повышении выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении и, соответственно, приводят к возрастанию частоты БЛД у этой категории детей, а с другой стороны — в уменьшении частоты встречаемости БЛД вследствие совершенствования методов респираторной поддержки у новорожденных с гестационным возрастом более 30 недель и массой тела при рождении более 1200 гр [2]. За счет уравнивания этих тенденций показатели частоты заболеваемости в последние годы существенно не меняются, достигая 50–70% у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. В США ежегодно регистрируется не менее 10 000 детей с БЛД [3]. Уровень заболеваемости в разных странах колеблется от 6 до 70% в зависимости от контингента больных, применяемых критериев диагностики и терапевтических возможностей [4].

Одним из наиболее значимых компонентов комплексной терапии БЛД являются стероидные препараты, уменьшающие частоту и тяжесть течения БЛД и увеличивающие число успешных экстубаций. Однако исследования последних лет показали, что системные стероиды, дексаметазон в частности, обладают большим количеством ближайших и отдаленных осложнений, самым серьезным из которых является ухудшение неврологического исхода [5]. Согласно рекомендациям Международного Консенсуса 2002 г., системные стероиды как препараты, уменьшающие интерстициальный отек и воспаление и быстро улучшающие легочные функции и газообмен, могут быть рекомендованы к применению не ранее 14 дней жизни у ребенка с ИВЛ при неудачных повторных попытках экстубации, коротким курсом и малыми дозами (дексаметазон 0,3 мг/кг/сут 1–2 дня, максимально до 5 дней, в последующей дозе 0,1 мг/кг/сут) под контролем гемостаза,

I.V. Davydova, G.V. Yatsyk, O.F. Lukina, O.V. Tresorukova

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

**Inhalant glucocorticoid
application experience
among infants with
bronchopulmonary dysplasia
in the first half year of life**

THE ARTICLE DESCRIBES THE MODERN VIEWS ON THE APPLICATION OF THE INHALANT GLUCOCORTICOIDS (BUDESONIDE SUSPENSION) AMONG INFANTS, WHO UNDERWENT ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION AT THE NEONATAL STAGE AND WHO HAD BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA FORMED. THE AUTHORS PERFORMED THE CLINICAL AND FUNCTIONAL EVALUATION OF THEIR STATE OWING TO THE BRONCHOPHONOGRAPHY ALONG WITH THE FOLLOW-UP OBSERVATION UNTIL 6 MONTH OF LIFE.

KEY WORDS: ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION, BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA, EXTREMELY LOW BODY WEIGHT, BRONCHOPHONOGRAPHY, ACOUSTIC WORK OF BREATHING.

уровня глюкозы в крови и динамики массы тела. К возможным осложнениям и побочным эффектам применения дексаметазона относятся: задержка роста и нервно-психического развития с высоким риском формирования детского церебрального паралича, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и гипергликемия [5]. Для назначения препарата требуется информированное согласие родителей.

В связи с вышеуказанным в настоящее время в мире отмечается существенное уменьшение применения системных стероидов в постнатальном периоде у детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, находящихся на ИВЛ, с 28% в 1997 г. до 9% в 2004 г. [7].

В качестве альтернативы было предложено применение ингаляционных глюкокортикостероидов, как более безопасных, хотя и менее эффективных. Применение дозированных аэрозольных стероидов не нашло широкого применения у детей грудного возраста в связи с невозможностью выполнения активного вдоха и синхронизации дыхания.

Настоящий прорыв произошел при появлении в педиатрической практике компрессионных ингаляторов (небулайзеров), позволяющих обеспечить проникновение раствора препарата, небулированного до частиц диаметром 4,8 мкм, в дистальные отделы респираторного тракта. Ингаляции могут проводиться через контур аппарата ИВЛ, через маску и в кислородную палатку. Основным стероидным препаратом для небулайзерных ингаляций в практике неонатологов в настоящее время является суспензия будесонида, подтвердившая свою эффективность и хорошую переносимость у больных с бронхообструктивным синдромом в разных возрастных группах, в том числе и у больных до 6 месяцев жизни [8–10].

Нами представлены результаты применения суспензии будесонида у детей первого полугодия жизни в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН на втором этапе выхаживания. Препарат применялся при наличии письменного информированного согласия родителей с разрешения Этического комитета ГУ НЦЗД РАМН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 80 недоношенных детей с гестационным возрастом от 25 до 36 нед и массой тела при рождении от 695 до 2550 гр, получавших ИВЛ с рождения и сформировавших бронхолегочную дисплазию. Диагноз БЛД выставлялся после 28-го дня жизни на основании клинико-anamnestических данных и результатов комплексного обследования, включавшего функциональные показатели (газовый состав крови, бронхофонография [БФГ], эхокардиография) и рентгенологические методы (обзорная рентгенография грудной клетки, мультислайсовая компьютерная томография легких) в соответствии с критериями Jobe, Bancalary [11]. Все наблюдаемые дети имели проявления гипоксического поражения центральной нервной системы; дети с врожденными пороками сердца в группу наблюдения не включались. Среди пациентов преобладали мальчики (54 из 80), что согласуется с литературными данными [3]. Длительность ИВЛ варьировала от 2 до 82 сут, в среднем составляя 16 ± 7 сут, параметры ИВЛ в работе не оценивались. Суспензия будесонида назначалась с момента поступления (на 14–85-й день жизни) детям, формирующим и сформировавшим БЛД в дозе от 250 до 500 мкг/сут через небулайзер. В ряде случаев эта терапия была начата на первом этапе выхаживания и продолжена нами в отделении для недоношенных детей.

Для получения достоверной диагностической информации при бронхолегочных нарушениях у недоношенных детей нами был использован метод бронхофонографии, который четко характеризует процессы нарушения бронхиальной проходности путем анализа спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей за счет

увеличения жесткости стенок или за счет уменьшения их внутреннего диаметра. Проводилась сравнительная оценка динамики основного параметра бронхофонограммы: акустической работы дыхания. Под акустической работой дыхания подразумевается итоговая интегральная характеристика, представляющая собой количественную оценку энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или его отдельной фазы и измеряемая в нДж [12]. Запись БФГ проводилась через 1 час после кормления во время сна ребенка в одном и том же помещении с соблюдением тишины до назначения суспензии будесонида, через три недели с момента назначения и при выписке.

В качестве нормативных показателей БФГ недоношенных детей были использованы показатели акустической работы дыхания, полученные при обследовании 28 недоношенных детей в первом полугодии жизни (2–4 раза), не имевших респираторной патологии и не получавших ИВЛ. Показатели акустической работы дыхания в этой группе больных составили в низкочастотном диапазоне (1,2–5,0 кГц) — $3,76 \pm 0,15$ нДж, в высокочастотном спектре (5,0–12,6 кГц) — $0,001 \pm 0,0005$ нДж (13).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полное клинико-функциональное обследование недоношенных детей на втором этапе выхаживания позволило оценить эффективность назначения суспензии будесонида, включенной в состав комплексной терапии (режим кувеза с подачей увлажненного кислорода, дробное вскармливание специализированными смесями с повышенным калоражем, антибактериальная терапия, антиоксиданты, диуретики по показаниям, электролитная и метаболитная коррекция) после установления диагноза БЛД. В ряде случаев при выраженном бронхообструктивном синдроме применялись ингаляции будесонида через небулайзер, под контролем сердечной деятельности. Системные стероиды (преднизолон перорально 1–2 мг/кг) в первые 2 недели пребывания на втором этапе выхаживания продолжали получать 9 детей наблюдаемой группы, при этом подключение ингаляций суспензии будесонида позволило быстро провести снижение дозы преднизолона, вплоть до полной его отмены. Сроки кислородозависимости у детей наблюдаемой группы составили от 30 до 92 дней. Клиническими критериями эффективности ингаляционной терапии суспензией будесонида служили отсутствие необходимости в дополнительной подаче кислорода через маску или носовые канюли, уменьшение признаков дыхательной недостаточности (тахипноэ и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания), улучшение проведения дыхания в легких при аускультации и уменьшение количества сухих свистящих хрипов.

При сравнительной оценке полученных показателей бронхофонографии как с нормативными данными, так и в динамике у детей с бронхолегочной дисплазией были выявлены существенные различия. Средние значения бронхофонографических показателей детей с бронхолегочной дисплазией на фоне терапии будесонидом представлены в таблице. Показатели первичного исследования БФГ в группе детей с бронхолегочной дисплазией достоверно отличались от показателей недоношенных детей без дыхательных нарушений по акустической работе дыхания в диапазоне частот выше 5 кГц — $0,038 \pm 0,006$ нДж, ($p < 0,001$), что характерно для обструктивного синдрома. Изменений в низкочастотном диапазоне (от 1,2 до 5,0 кГц) не было обнаружено — $3,81 \pm 0,12$ нДж.

При повторном исследовании (через 3 нед терапии будесонидом) у всех детей с БЛД отмечено отсутствие положительной динамики (по данным бронхофонографического исследования), хотя клинически у 4 детей отмечено улучшение (уменьшение количества хрипов, более равномерное проведение дыхания).

Таблица. Показатели акустической работы дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией 1–6 мес жизни на фоне терапии будесонидом ($M \pm m$)

Частотные диапазоны бронхофонографии	Ед. изм. акустической работы дыхания	Группа детей с бронхолегочной дисплазией ($n = 17$), до лечения	Группа детей с бронхолегочной дисплазией ($n = 17$), через три недели	Группа детей с бронхолегочной дисплазией ($n = 17$), при выписке
1,2–12,6 кГц	нДж	$3,92 \pm 0,14^*$	$3,88 \pm 0,16^{**}$	$3,82 \pm 0,16$
5,0–12,6 кГц	нДж	$0,035 \pm 0,006^*$	$0,033 \pm 0,007^*$	$0,017 \pm 0,004$
1,2–5,0 кГц	нДж	$3,89 \pm 0,12^*$	$3,84 \pm 0,06^*$	$3,80 \pm 0,08$

Примечание.

Различия достоверны по сравнению с нормой: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Контрольное бронхофонографическое исследование проводилось каждые 20–22 дня. У большинства детей (88%) на фоне комплексной терапии было отмечено клиническое улучшение — уменьшение одышки и количества хрипов при аускультации, улучшение проведения дыхания. Однако, по данным БФГ, сохранялся обструктивный синдром. Акустическая работа дыхания уменьшилась практически вдвое в высокочастотном диапазоне, но эти показатели оставались выше, чем в группе детей без дыхательных нарушений ($0,017 \pm 0,004$ нДж, $p < 0,001$). При присоединении ОРИ обнаруживалось достоверное нарастание акустической работы дыхания и в низкочастотном диапазоне (до $4,24 \pm 0,18$ нДж при нормальных показателях $3,76 \pm 0,15$ нДж, $p < 0,001$).

Такие показатели сохранялись у детей с бронхолегочной дисплазией на протяжении 4–6 месяцев жизни, с постепенным снижением акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне до $0,009 \pm 0,001$ нДж, что выше показателей группы детей без бронхолегочной патологии в соответствующем возрасте.

Длительность терапии будесонидом зависела от степени тяжести БЛД и от частоты возникновения бронхообструктивного синдрома в момент обострения болезни на фоне ОРИ и составила в среднем 7,4 мес (от 2 до 12 мес).

На стационарном этапе терапии будесонидом нами была отмечена хорошая переносимость препарата при разделении суточной дозы (250–500 мкг/сут) на 2–3 приема. Лишь у 4 детей отмечался кандидоз слизистой полости рта как следствие некачественной обработки деталей небулайзера после ингаляций. Системных эффектов на фоне применения суспензии будесонида через небулайзер у наблюдаемых больных до 6 месяцев жизни отмечено не было.

ВЫВОДЫ

Клинико-функциональная оценка респираторной системы у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией на фоне ингаляционной терапии будесонидом за 6 месяцев катамнестического наблюдения дает нам основание сделать вывод о достаточно высокой эффективности, хорошей переносимости препарата и минимальных побочных явлениях на фоне его применения. Выявленные по данным бронхофонографического исследования изменения в высокочастотном диапазоне акустической работы дыхания при бронхолегочной дисплазии позволяют доказать наличие бронхиальной обструкции на ранних этапах ее формирования еще до возникновения клинических проявлений, оценить тяжесть течения болезни, проводить динамическое наблюдение за больным.

Недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией после стационарного лечения и выписки нуждаются в дальнейшем наблюдении педиатра и пульмонолога, так как при отсутствии клинических проявлений (по данным бронхофонографического исследования) у них длительно сохраняются изменения в высокочастотном спектре БФГ, свидетельствующие о бронхиальной обструкции. Клиническая реализация бронхообструкции у детей с БЛД после 6 месяцев жизни наступает, как правило, на фоне ОРИ и требует повторных курсов небулайзерной терапии будесонидом.

Таким образом, внедрение в широкую практику неонатологов, педиатров и пульмонологов ингаляционного стероидного препарата — суспензии будесонида — в возрастной группе до 6 мес жизни при условии информированного согласия родителей и тщательного соблюдения техники и гигиены ингаляций является оправданным, а в ряде случаев — жизненно необходимым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. — 1967. — V. 267. — P. 357–368.
- Руководство по педиатрии / Под ред. А.А. Баранова и др. — М.: Династия, 2006. — С. 60–104, 294–297.
- Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia. In: MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullert M.D. eds. Avery's Neonatology. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. — P. 578–599.
- Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей / Под ред. А.Н. Кокосова — СПб.: СпецЛит, 2004. — С. 263–285.
- AAP/CPS Consensus Statement // Pediatrics. — 2002. — V. 109. — P. 330.
- Shinwella E.S., Karpluss M., Reich D. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2000. — V. 83. — P. 177–181.
- Walsh G. et al. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // Pediatrics. — 2006. — V. 72. — P. 123–128.
- Dun M.S., Magnani L., Anaka R. Nebulized steroids for bronchopulmonary dysplasia (BPD) — a randomized, double-blind crossover study // Pediatr. Res. — 1992. — V. 31. — P. 201A.
- Amon S., Grigg J., Silverman M. Effectiveness of budesonide aerosol in ventilator-dependent preterm babies: a preliminary report // Pediatr. Pulmonol. — 1996. — V. 21. — P. 231–235.
- Halliday H.L., Patterson C.C., Halahakoon C.W. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide // Pediatrics. — 2001. — V. 107. — P. 232–240.
- Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — V. 163. — P. 1723–1729.
- Малышев В.С. Использование компьютерной системы «Pattern» для диагностики бронхолегочных заболеваний у детей // Вестник Ивановской мед. академии. — 1997. — Т. 2, № 4. — С. 58–61.
- Тресорукова О.В. Оценка функционального состояния дыхательной системы новорожденных детей по результатам бронхофонографии // Вопр. совр. педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 115–117.

Л.Л. Нисевич¹, А.А. Адиева², Д.Б. Меджидова³, И.Г. Сулейманова⁴, З.С. Гаджиева⁵, В.М. Шищенко¹, А.А. Куш²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

³ Республиканский центр перинатологии, Махачкала

⁴ Женская консультация № 2, Махачкала

⁵ Научно-консультативная диагностическая лаборатория при НПО «Питательные среды», Махачкала

Прекоцепционная подготовка женщин к беременности и ее влияние на состояние здоровья плода и ребенка

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ, МОНИТОРИНГ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У 260 ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА, РАЗДЕЛЕННЫХ НА ТРИ ГРУППЫ. 106 ЖЕНЩИН (I ГРУППА) ПРОХОДИЛИ ПРЕГНАВИДАРНУЮ ПОДГОТОВКУ ЗА 2–4 МЕС ДО БЕРЕМЕННОСТИ И, КРОМЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ, ПОЛУЧАЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. 82 ЖЕНЩИНЫ (II ГРУППА) НАБЛЮДАЛИСЬ СО II–III ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ И ТАКЖЕ ПОЛУЧАЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. 72 ЖЕНЩИНЫ (III ГРУППА) НАБЛЮДАЛИСЬ С ПЕРВЫХ НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОЛУЧАЛИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ТОЛЬКО ТРАДИЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ВСЕХ ЖЕНЩИН БЫЛИ РАЗЛИЧНЫЕ ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ. ПРИ ЛАБОРАТОРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ВЫЯВЛЕНА ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАННОСТИ РАЗЛИЧНЫМИ ВИРУСАМИ И ВОЗБУДИТЕЛЯМИ БОЛЕЗНЕЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРОВЕДЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И БЕРЕМЕННОСТИ ПРИВОДИТ К СУЩЕСТВЕННОМУ СНИЖЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ, УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ПЛАЦЕНТЫ И ОПТИМИЗИРУЕТ УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ ПЛОДА, ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ВЕРОЯТНОСТЬ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО, УЛУЧШАЕТ ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ВЕДЕТ К СНИЖЕНИЮ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ. ПОСТОЯННО УХУДШАЮЩЕЕСЯ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН И ТОТ ФАКТ, ЧТО И У ПРОШЕДШИХ ПРЕГНАВИДАРНУЮ ПОДГОТОВКУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЖЕНЩИН ТАКЖЕ ОТМЕЧАЛИСЬ РАЗЛИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, ДИКТУЮТ НЕОБХОДИМОСТЬ МЕРОПРИЯТИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРОФИЛАКТИКУ БОЛЕЗНЕЙ ЖЕНЩИН И СОХРАНЕНИЯ ИХ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ, НАЧИНАЯ С ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ, НОВОРОЖДЕННЫЕ, ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТЬ.

45

Контактная информация:

Нисевич Лика Львовна,
главный научный сотрудник
лаборатории клинической иммунологии,
иммуногенетики и вирусологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 134-03-50
Статья поступила 13.05.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Известно, что отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, являются ведущей причиной патологии и смертности в перинатальном и младенческом возрасте. Существует мнение, что доля инфекционных болезней в структуре перинатальной и младенческой патологии и смертности невысока и имеет тенденцию к снижению [1]. Однако, проведенные нами патолого-анатомические и вирусологические исследования свидетельствуют, что внутриутробной инфекции (ВУИ) принадлежит ведущая роль среди болезней перинатального периода. Установлено, что расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода, различные поражения бронхолегочной системы

L.L. Nisevich¹, A.A. Adiyeva², D.B. Medzhidova³,
I.G. Suleymanova⁴, Z.S. Gadzhieva⁵,
V.M. Shishchenko¹, A.A. Kushch²

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

² Institut of Virusology RAMS

³ Republican Center for Perinatology, Makhachkala

⁴ Consultative Diagnostics Center, Makhachkala

⁵ Pitatelnye Sredy Scientific and Production Association, Makhachkala

Pre-conceptional preparation of women and its influence to the fetus and child health

THE AUTHORS PRESENTED THE RESULTS OF THE MEDICAL HISTORY, MONITORING OF THE PREGNANCY AND OUTCOME OF THE DELIVERY AMONG 260 WOMEN WITH OBSTETRIC-GYNECOLOGIC ANAMNESIS RECORD AND HIGH RISK OF THE FETUS CONTAMINATION SPLIT INTO 3 GROUPS. 106 WOMEN (GROUP I) UNDERWENT THE PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION 2 TO 4 MONTHS PRIOR TO PREGNANCY AND RECEIVED BOTH CONVENTIONAL THERAPY AND METABOLIC MEDICATIONS PRIOR TO AND DURING PREGNANCY. 82 WOMEN (GROUP II) WERE OBSERVED FROM 2ND TO 3RD TRIMESTER OF PREGNANCY AND ALSO RECEIVED METABOLIC MEDICATIONS. 72 WOMEN (GROUP III) WERE OBSERVED FROM THE FIRST WEEKS OF PREGNANCY AND RECEIVED ONLY CONVENTIONAL THERAPY DURING THEIR PREGNANCY. THE RESEARCHERS DISCOVERED THAT ALL THE WOMEN HAD DIFFERENT CHRONIC DISEASES. THE LABORATORY EXAMINATION PROVED THERE WAS A HIGH RATE OF CONTAMINATION BY DIFFERENT VIRUSES AND AGENTS OF SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. THEY ALSO FOUND OUT THAT THE METABOLIC THERAPY DURING THE PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION AND PREGNANCY LEADS TO A DRASTIC DROP OF DIFFERENT COMPLICATIONS DURING PREGNANCY, DELIVERY AND DOWN-LYING PERIOD, IMPROVES PLACENTA FUNCTION AND OPTIMIZES THE FETUS DEVELOPMENT CONDITIONS, SIZABLY REDUCES ANY CHANCES OF THE FETUS AND NEWBORN INTRAUTERINE INFECTION, ENHANCES THE NEWBORN ADAPTATION AND LEADS TO REDUCTIONS IN THE PERINATAL AND INFANT MORTALITY. EVER-DETERIORATING HEALTH OF WOMEN AND VARIOUS COMPLICATIONS DURING PREGNANCY AND DELIVERY REGISTERED AMONG THE WOMEN, WHO UNDERWENT PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION BY METABOLIC CORRECTION, CLEARLY SHOW THE NECESSITY TO TAKE STEPS TO PREVENT THE WOMEN'S DISEASES AND KEEP THEIR REPRODUCTIVE HEALTH FROM ADOLESCENCE ON.

KEY WORDS: PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION, METABOLIC MEDICATIONS, PREGNANCY, ACT OF DELIVERY, NEWBORNS, FETAL INFECTION, PERINATAL DEATH.

(в том числе врожденные пневмонии), геморрагические нарушения (в том числе внутрижелудочковые нетравматические кровоизлияния и/или их последствия в постнеонатальном периоде и на первом году жизни) в большинстве случаев являются проявлением, следствием или осложнением врожденной генерализованной, чаще всего вирусной, инфекции [2]. При этом существенное значение имеет состояние здоровья матери [3].

При подготовке к беременности и во время беременности в большинстве перинатальных центров в настоящее время широко используют иммунокорректирующую и метаболическую терапию как компонент лечебных мероприятий при вирусных и бактериальных инфекциях у матери [4, 5].

По нашим ранее опубликованным данным, если после мертворождения, выкидыша, преждевременных родов или смерти ребенка в неонатальном или младенческом возрасте женщины получали заключение о выявлении у умершего врожденной генерализованной вирусной инфекции и обращались за консультацией, выяснялось, что многие из них проходили обследование на наличие вирусной, хламидийной, микоплазменной и других инфекций. И у большинства выявлялась инфицированность возбудителями, передающимися половым путем, практически у всех были обнаружены отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, различные хронические болезни, беременность протекала с различными осложнениями [3]. Ни одна из них не получала иммунокорректирующую и метаболическую терапию (все женщины проживали в Москве и Московской области). Более 30 лет назад на основании клинических и экспериментальных исследований с помощью цитохимических методик определения активности ферментов было установлено, что лимфоциты следует рассматривать не только как клетки иммунной защиты, но и как элементы единой информационной системы, отражающей состояние организма [6, 7]. В качестве основного теста для оценки состояния организма наиболее часто используют показатели ферментативного статуса лимфоцитов по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) и кислой фосфатазы. При этом активность фермента принимается как кардинальный признак не только состояния клетки, но и общего состояния организма.

В ответ на любые внешние воздействия происходят фазные изменения ферментативного статуса. Резкое эмоциональное напряжение, «встреча» с возбудителем инфекции у практически здоровых людей вызывают, как правило, кратковременную активацию дегидрогеназ сукцината и глицерофосфата с последующим возвращением показателей в исходное состояние. Более длительное или повторное воздействие повреждающего фактора вызывает гиперактивацию дегидрогеназ в значительной части популяции лимфоцитов с последующим снижением активности дегидрогеназ ниже показателей здорового индивида в функционально спокойном состоянии.

Угнетение дегидрогеназ, в свою очередь, способствует несостоятельности последующего ответа лимфоцитов на любые внешние воздействия, заключающиеся в присоединении новой инфекции, обострении хронической болезни, аллергии, обострении эндогенной инфекции [8].

Уровень активности ферментов лимфоцитов позволяет оценить степень выраженности хронической тканевой гипоксии, что особенно важно у беременных. Понижение средней активности дегидрогеназ, деформация клеточного распределения в сторону преобладания клеток с низкой активностью, низким клеточным разнообразием являются проявлением тканевой гипоксии. Активация всей клеточной популяции или ее части характерна для

активных периодов патологического процесса, антигенной стимуляции.

На основании показателей цитохимического анализа были разработаны и в настоящее время широко используются несколько комплексов препаратов метаболического действия и их модификации [8].

В случаях понижения средней активности дегидрогеназ используют комплекс препаратов, включающий в себя кофакторы и субстраты цикла Кребса. Использование метаболитов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях и стимулирующих образование энергии, позволяет организму быстро устранить энергетический дефицит. В случаях активации всей популяции или ее части назначают препараты, направленные в основном на стабилизацию клеточных мембран клетки и ее органелл. Эти препараты, объединенные в комплекс, содержат доноры метильных или формильных групп, источник аминокислот, кофакторы переаминирования, предшественники пиррольного кольца, источники пуринов и пиримидинов.

В некоторых случаях, в зависимости от цитохимического анализа, комплекс дополняют карнитином (переносчик жирных кислот из цитозоля в митохондрии), коэнзимом Q10 (переносчик электронов), витаминами С и Е.

Последовательность введения комплексов определяется показателями цитохимического анализа, но, как правило, сначала используют первый комплекс, оптимизирующий энергетику клеток, затем второй, необходимый для своей утилизации энергетической подготовки тканей. Таким образом, препараты усиливают энергетический потенциал клеток, и, тем самым, способствуют стабилизации клеточных мембран, стимулируют рост митохондрий, синтез нуклеиновых кислот, белков и других внутриклеточных структур, то есть оптимизируют клеточный обмен в целом.

В комплексы метаболической терапии входит много витаминов, однако их замена на поливитаминные препараты не равнозначна, так как комплексы рассчитаны вначале на восстановление цикла Кребса, а затем на нормализацию окислительно-восстановительных процессов в клетках. При приеме поливитаминов такой последовательности нет. При изучении активности митохондриальных ферментов (СДГ и α -ГФДГ) и лизосомального фермента (кислая фосфатаза) у большинства обследованных женщин (как правило, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом) выявлялось нарушение окислительно-восстановительных процессов, чаще всего со снижением активности митохондриальных ферментов и повышением активности кислой фосфатазы [9]. Последнее свидетельствует о сенсibilизации организма и дисфункции пищеварительной системы. При невозможности индивидуального подбора метаболической терапии рекомендуют использование усредненно-го типа терапии, наиболее приемлемого для большинства пациентов [5].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности метаболических препаратов в предгравидарной подготовке и во время беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и высоким риском инфицирования плода в Дагестане (г. Махачкала). Ранее в Дагестане метаболические препараты не использовали.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 260 беременных и небеременных женщин в возрасте 22–28 лет, у которых был проведен анализ анамнестических данных, мониторинг течения беременности и прослежены исходы родов. Все женщины прошли вирусологическое, серологическое, микробиологическое обследование.

С помощью иммуноферментного анализа определяли специфические IgG и IgM антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусам простого герпеса, краснухи, токсоплазм. Результаты иммуноферментного анализа учитывали по величине оптической плотности.

Серологический диагноз ЦМВ-инфекции и вируса простого герпеса ставили на основании обнаружения антител класса IgM и/или обнаружения специфических IgG антител в очень высоких титрах (1:1000 и выше). Для проведения иммуноферментного анализа использовали тест-систему «ИМ-ДИ».

Соскобы из цервикального канала для идентификации наиболее частых возбудителей, передающихся половым путем (ЦМВ, вирус простого герпеса, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), исследовали методом полимеразной цепной реакции. Обнаружение ДНК проводили с помощью коммерческих тест-систем фирмы «Гентек». Антигены определяли в реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцеинизотиоцианатмеченных моноклональных антител фирмы «Ниармедик». Мазки из уретры, цервикального канала и влагалища также исследовали методом световой микроскопии (цитологический анализ).

Для определения количества лакто- и бифидобактерий, а также возбудителей аэробной и анаэробной инфекции и грибов производили посев содержимого влагалища на питательные среды производства НПО «Микроген». Лабораторные исследования проводили на базе научно-консультативной диагностической лаборатории при МПО «Питательные среды».

Для оценки состояния плода, определения структуры плаценты и количества околоплодных вод всем женщинам проведено ультразвуковое сканирование, а также доплерометрия и антенатальная кардиотокография. Клинические наблюдения проводили в женской консультации № 2, отделении патологии новорожденных Республиканского перинатального центра (г. Махачкала, Дагестан).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные женщины были разделены на три группы. Основную (I-ю) группу составили 106 женщин в возрасте 22–28 лет, взятых под наблюдение за 2–4 месяца до наступления беременности в связи с патологией репродуктивной системы и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. В этой группе проведен полный комплекс клинично-лабораторного обследования с последующей предгравидарной подготовкой. С учетом выявления наиболее значимых факторов риска внутриутробного инфицирования проводили комплексную традиционную терапию с последующим планированием беременности. Традиционная терапия включала антибактериальные, противогрибковые дезинтоксикационные, десенсибилизирующие и иммунокорригирующие средства. Антибактериальные препараты назначали с учетом чувствительности выделенной микрофлоры влагалища и мочи к антибиотикам. По показаниям применяли противогрибковые препараты. После лечения антибиотиками проводили коррекцию биоценоза влагалища препаратами Линекс, Ацилакт, Лактобактерин.

Женщины основной группы, помимо традиционной, получали метаболическую терапию до и во время беременности. Метаболическая терапия до беременности состояла из двух комплексов. В первый комплекс входили кокарбоксилаза, рибофлавин, кальция пантотенат, тиоктовая кислота, витамин Е, глицин. Этот комплекс назначался с 8–9-го дня менструального цикла в течение 5–6 дней. Во второй

комплекс входили пиридоксин, инозин, фолиевая кислота, фитин, оротовая кислота, цианокобаламин, витамин Е. Комплекс назначали на 5–6 дней с 15–22-го дня менструального цикла.

При беременности использовали сначала первый, а затем второй комплекс. Продолжительность терапии составляла 10–12 дней в месяц. Противопоказанием к проведению терапии была индивидуальная непереносимость препаратов. Группу сравнения (II-ю группу) составили 82 женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, находившиеся под наблюдением с конца II триместра беременности и прошедшие неполный курс метаболической терапии. По разным причинам не все женщины данной группы прошли антибактериальную терапию, даже при выявлении у них урогенитальной инфекции (не наблюдались в женской консультации, отказались от обследования и приема медикаментозных средств). Все обследованные женщины получали метаболическую терапию по той же схеме. В III-ю группу вошли 72 женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, взятые на учет с первых недель беременности без подготовки к ней. Все женщины были обследованы, получали специфическое лечение, коррекцию биоценоза, но не получали метаболическую терапию.

При осложненном течении беременности, при обнаружении ЦМВ-инфекции всем женщинам проводились внутривенные инъекции иммуноглобулина против цитомегаловируса (Цитотект). В случаях генитального герпеса в анамнезе у беременной или ее мужа назначали курс ацикловира за 2–4 нед до родов и санацию родовых путей глицирризиновой кислотой (Эпигеном). По паритету беременности и родов группы были сопоставимы.

При анализе анамнестических данных установлено, что из гинекологических заболеваний, преимущественно воспалительного генеза (сальпингоофорит, аднексит, эндометрит, вагинит), наиболее часто отмечались кольпит (17%) и эрозия шейки матки (10–12%). У 16% пациенток ранее отмечалось бесплодие. В предыдущих беременностях у 74–83% женщин отмечена угроза прерывания беременности, у 15–19% — невынашивание беременности, у 8,5–12,5% — мертворождения.

Очень часто при первом посещении женщины отрицали какие-либо болезни и считали себя здоровыми, однако при тщательном сборе анамнеза и при обследовании выяснялось, что 92% имели различную экстрагенитальную патологию: болезни ЛОР-органов (19–21%), частые ОРИ (57–63%), болезни желудочно-кишечного тракта (5–6%), сердечно-сосудистой системы (6–9%), эндокринные заболевания и др. До настоящей беременности у 25–28% женщин были инфекции, передающиеся половым путем. У 18–20% в анамнезе отмечался хронический пиелонефрит. Выявленная генитальная и экстрагенитальная патология наблюдалась во всех группах практически с одинаковой частотой.

Мы провели сравнение анамнеза матерей умерших новорожденных в Дагестане и в Москве — в целом анамнестические данные существенно не отличались [3]. Впрочем, были выявлены и некоторые региональные различия. Средний возраст обследуемых женщин в Дагестане был несколько ниже (25 и 29,5 года соответственно). У женщин в Дагестане значительно чаще встречалась различная патология щитовидной железы (в 45–49% случаев) по сравнению с 9% у женщин Москвы ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с дефицитом йода в регионе. В Дагестане железодефицитную анемию отмечали в 70–80% по сравнению с 28% в Москве ($p < 0,001$). Столь часто развивающаяся в последнее время анемия беременных является одним из серьезных факторов риска развития перинатальной пато-

логии. Некоторые авторы отводят анемии первое место среди факторов риска [10]. Кроме того, было выявлено еще одно существенное различие: в Москве у женщин 20–30 лет искусственное прерывание беременности отмечено в 42,8% случаев, в том числе у нерожавших женщин, а у женщин до 20 лет — в 12,8%. В Дагестане медицинские аборт у молодых нерожавших женщин были скорее исключением, чем правилом.

При анализе анамнестических данных матерей мертворожденных и умерших новорожденных (по данным прозекутуры Морозовской больницы Москвы) и сопоставлении с подобным анализом по данным той же прозекутуры, проведенной А.Г. Талалаевым и Г.А. Самсыгиной 15 лет назад [11], мы констатировали, что состояние здоровья женщин за последнее время значительно ухудшилось [3]. Ежегодное ухудшение показателей индекса здоровья беременных женщин отмечено Н.Н. Володиным и О.В. Шараповой [4, 12]. Несмотря на то, в Дагестане среди обследованных женщин были преимущественно молодые женщины (до 30 лет), среди них также не было ни одной практически здоровой.

Анализ результатов лабораторного обследования показал, что практически у всех женщин (97%) отмечались вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные и грибковые инфекции. Наиболее часто выявляли сочетание ЦМВ- и герпетической инфекции (42,7%), а также ЦМВ- и хламидийной инфекции (23,3%). Антитела к токсоплазме были выявлены в 51,2%, к вирусу краснухи — в 29,6% случаев. Из возбудителей инфекций, передающихся половым путем, следует отметить *Mycoplasma urealiticum* и *Ureaplasma urealiticum* (20%). При бактериологическом исследовании были выявлены дисбиотические нарушения вагинальной флоры. Они характеризовались преобладанием условно-патогенных микроорганизмов над лактобактериями. Так, в 46% были выделены и идентифицированы *E. coli* (46,7%), в 23% — *Staphylococcus aureus*, в 22,2% — *Klebsiella pneumoniae*. Другие возбудители выявлены у 8,1% обследованных женщин. Кроме того, следует отметить значительную частоту обнаружения грибов рода *Candida* (38,6%). Значительная инфицированность бактериями создает условия для транслокации инфекционных агентов в верхние отделы репродуктивного тракта и инфицирования плода. Известно, что нарушение вагинальной микрофлоры является одним из механизмов в стимулировании преждевременных родов [4, 5].

Специфические IgG антитела к ЦМВ были выявлены у 236 из 260 женщин (90,8%). В соскобах из уретры и цервикального канала методом ПЦР ДНК этого вируса выявлена у 73 из 260 (28,1%), а в крови — у 25 из 260 женщин (9,6%). У всех женщин с вирусемией в сыворотке крови были выявлены специфические IgM антитела или IgG антитела в очень высоких титрах, на основании чего им был поставлен диагноз острой ЦМВ-инфекции. Значительная инфициро-

ванность ЦМВ в России отмечена и другими авторами [9, 13]. Из 25 случаев острой ЦМВ-инфекции 1 случай был зарегистрирован в I группе, 10 случаев — во II, 14 — в III. Во всех случаях острая ЦМВ-инфекция протекала с обострением имеющихся хронических соматических болезней. Не исключено, что само наличие хронической патологии ведет к снижению общего и местного иммунитета, что может способствовать первичному инфицированию. Кроме того, у 20 (80%) беременных с острой ЦМВ-инфекцией отмечались невынашивание беременности, рождение детей с очень малой и экстремально низкой массой тела. Из 24 случаев острой ЦМВ-инфекции, диагностированной во II-й и III-й группах, в 11-й (45,8%) дети умерли в перинатальном периоде. По данным зарубежных исследователей, острая ЦМВ-инфекция у беременных значительно реже приводит к инфицированию плода [14, 15].

Следует отметить, что в 9 случаях беременные (почти все по соображениям материального характера) отказались от применения человеческого иммуноглобулина и интерферона альфа-2 (Виферона), хотя, по мнению некоторых авторов, оптимальным является 3-кратное использование иммунокорректирующих препаратов во время беременности: в I, II триместрах и за 10–14 дней до предполагаемых родов [16].

В табл. 1 представлено течение беременности у женщин сравниваемых групп. Как показал анализ, ранний и поздний гестоз во II-й и III-й группах отмечался несколько чаще, чем в основной группе, но различия были незначимыми. Угрозу прерывания беременности во II-й и III-й группах отмечали в 1,8–1,9 раза чаще, чем у женщин I-й группы. Женщины II-й и III-й групп в 3 раза чаще, чем женщины основной группы, болели острыми респираторными инфекциями (ОРИ), протекающими в более тяжелой форме. ОРИ могли быть одной из причин обострения хронических болезней, которые в группах сравнения наблюдались у каждой второй женщины (56,1 и 55,6%) по сравнению с 21,7% в основной группе. Обострение пиелонефрита у женщин II-й и III-й групп во время беременности наблюдали в 2,6–2,8 раза чаще, чем у женщин I группы.

Результаты ультразвукового сканирования, доплерометрии и кардиотокографии представлены в табл. 2. Все изученные показатели были хуже в группах сравнения: низкая плацентация, удвоение контура базальной пластинки и самой базальной пластинки, расширение межворсинчатых пространств, расширение чашечно-лоханочной системы почек плода отмечались в 1,4–2 раза чаще в группах сравнения, хотя различия были статистически незначимыми. Гиперэхогенные включения в плаценте, нарушение структуры плаценты в виде отека, варикозного расширения сосудов определялись в 2–4 раза чаще у женщин II-й и III-й групп.

Таблица 1. Анализ течения беременности в группах

Течение беременности	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Ранний гестоз, %	6,6 ± 2,4	11 ± 3,4	9,7 ± 3,5
Поздний гестоз, %	4,7 ± 2,1	6,1 ± 2,6	9,7 ± 3,5
Гестоз (всего), %	11,3 ± 3,1	17,1 ± 4,2	19,4 ± 4,7
Угроза прерывания, %	24,5 ± 4,2	46,3 ± 5,5 (p < 0,01)	43,1 ± 5,8 (p < 0,02)
Обострение хронических болезней, %	21,7 ± 4,0	56,1 ± 5,2 (p < 0,001)	55,6 ± 5,85 (p < 0,001)
Повторные ОРВИ, %	8,5 ± 2,7	26,8 ± 4,9 (p < 0,01)	27,8 ± 5,3 (p < 0,01)
Обострение пиелонефрита, %	9,4 ± 2,3	24,4 ± 4,7 (p < 0,001)	26,4 ± 5,2 (p < 0,01)

Таблица 2. Данные ультразвукового сканирования, доплерометрии, антенатальной кардиотокографии в группах

Выявленная патология	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Низкая плацентация, %	6,7 ± 2,4	15,8 ± 4,0	15,3 ± 4,2
Утолщение плаценты, %	70,7 ± 4,4	73,1 ± 4,9	76,3 ± 5,0
Расширение межворсового пространства, %	29,2 ± 4,4	40,2 ± 5,4	43,1 ± 5,8
Удвоение контура базальной пластинки, %	11,3 ± 3,1	21,9 ± 4,6	20,8 ± 4,8
Наличие гиперэхогенных включений в плаценте, %	33,9 ± 4,6	63,4 ± 5,4 (p < 0,001)	59,7 ± 5,8 (p < 0,001)
Отек плаценты, %	8,5 ± 2,7	31,7 ± 5,1 (p < 0,001)	34,7 ± 5,6 (p < 0,001)
Варикоз сосудов, %	35,8 ± 4,65	63,4 ± 5,3 (p < 0,001)	65,3 ± 5,6 (p < 0,001)
Взвесь в околоплодных водах, %	28,3 ± 4,4	37,8 ± 5,35	45,8 ± 5,9 (p < 0,02)
Изменение структуры хориона, %	27,4 ± 4,3	40,2 ± 5,4	45,8 ± 5,9 (p < 0,02)
Расширение чашечно-лоханочной системы почек плода, %	6,6 ± 2,4	12,2 ± 3,6	13,8 ± 4,1
Хроническая гипоксия плода, %	10,4 ± 3,0	24,4 ± 4,7 (p < 0,02)	27,7 ± 5,3 (p < 0,02)
Задержка развития плода, %	8,5 ± 2,7	19,5 ± 4,4 (p < 0,05)	22,2 ± 4,9 (p < 0,02)

Изменение структуры хориона и взвесь в околоплодных водах во II-й и III-й группах определялись чаще, чем в основной группе, хотя значимые различия отмечены только для беременных III-й группы (не получавшие метаболические препараты).

В основе многих патологических состояний плода лежат изменения в плаценте, которые ведут к нарушению газообмена плода и его гипоксии. Острая гипоксия плода, возникающая в результате внезапного нарушения плацентарного кровообращения (истинно короткая пуповина, тугое обвитие пуповины вокруг шеи, преждевременная отслойка плаценты), возникает относительно редко. Значительно чаще имеет место хроническая гипоксия, иногда на протяжении всего внутриутробного периода, она может возникнуть при любой патологии беременности: угрозе прерывания, анемии, обострении хронических болезней, острых инфекционных болезнях, что ведет к развитию хронической фетоплацентарной недостаточности.

В условиях гипоксии повышается активность репликации вирусов. Вместе с тем вирусы сами могут индуцировать гипоксические состояния. Чем более выражена гипоксия, тем выше активность инфекции у беременной, и наоборот. Все это способствует возникновению иммунопатологического процесса, который сопровождается развитием болезни, а в ряде случаев и смертью плода и новорожденного. В период гестации создаются реальные условия для реактивации эндогенной вирусной или бактериальной инфекции. Установлено, что хроническая ЦМВ- и герпетическая инфекция наиболее часто проявляется на фоне беременности [17, 18]. По мнению А.Р. Weeman, беременность занимает одно из первых мест среди причин физиологической иммуносупрессии [19].

В ранее проведенном гистологическом исследовании 150 плацент (в случаях мертворождения или смерти новорожденного в течение первых суток жизни) то или иное поражение плаценты или пуповины было выявлено в 100% случаев: при этом выявляли как диспластические изменения, так и различные воспалительные реакции, которые значительно чаще отмечали в случаях преждевременных родов, чем при родах в срок [20].

Плацента может поражаться как вирусами (гематогенным путем), так и бактериями (восходящим путем при наличии вагиноза или очагов хронической инфекции). Некоторые вирусы (например, герпеса) могут инфицировать плаценту как гематогенным, так и восходящим путем. Несмотря на то что инфицирование плаценты далеко не всегда сопровождается инфицированием плода, не известен ни один вирус, который инфицировал бы только плаценту и не инфицировал плод.

Параллельное вирусологическое исследование отпечатков органов умерших и отпечатков плацент, а также отпечатков органов умерших и клеток осадка мочи их матерей показало высокую частоту совпадений (82%) выявления одних и тех же возбудителей [20].

Течение родов у женщин сравниваемых групп представлено в табл. 3. Запоздалые роды и кесарево сечение отмечали несколько чаще у женщин II-й и III-й групп. Показаниями к оперативному вмешательству служили усиление проявлений гестоза, прогрессирование фетоплацентарной недостаточности, наличие рубца на матке, миопия высокой степени.

Преждевременные роды в группах сравнения отмечали в 2,5 раза чаще, чем в основной группе. В основной группе 65% родов прошли без каких-либо акушерских осложнений, в то время как в группах сравнения различные осложнения в родах и послеродовом периоде (длительный безводный промежуток, слабость родовой деятельности, кровотечения, эндометрит, мастит, трещины сосков) были отмечены у большинства женщин (76,4–78%) II-й и III-й групп.

Исходы родов у женщин сравниваемых групп представлены в табл. 4. Из 260 живыми родились 258 младенцев. В 2 случаях во II-й группе была зафиксирована антенатальная асфиксия плода. 3 новорожденных из II-й группы и 3 из III-й группы умерли в течение 1-х суток жизни; 2 ребенка из II-й группы умерли на 2-е сутки, 7 новорожденных из III-й группы прожили от 2 до 20 сут.

Всего в пери- и неонатальном периодах во II-й группе умерло 7 новорожденных, в III-й — 10; в I-й группе в этот период летальных исходов не отмечено (различия статистичес-

Таблица 3. Течение и исход родов у женщин в группах

Течение родов	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Запоздалые роды, %	8,5 ± 2,7	11 ± 3,5	13,9 ± 4,1
Преждевременные роды, %	9,4 ± 2,8	23,2 ± 4,7 (p < 0,02)	23,6 ± 5,0 (p < 0,02)
Кесарево сечение, %	11,3 ± 3,1	18,3 ± 4,3	19,4 ± 4,7
Осложнения в родах и послеродовом периоде, %	34,9 ± 4,6	78 ± 4,6 (p < 0,001)	76,4 ± 5,0 (p < 0,001)

Таблица 4. Состояние новорожденных в группах

Состояние новорожденных	I группа (n = 106)	II группа (n = 82)	III группа (n = 72)
Родились живыми	106	80	72
Умерли	0 1 (через 6,5 мес)	2 (антенатально) 3 (в течение 2–6 ч) 2 (в течение 2-х суток)	0 3 (в течение 2–6 ч) 7 (в течение 2–20 сут)
Всего умерло в пери- и неонатальном периодах, %	0	8,5 (p < 0,02)	13,9 (p < 0,01)
Недоношенные, %	9,4 ± 2,8	23,2 ± 4,7 (p < 0,02)	23,6 ± 5,0 (p < 0,02)
Масса тела доношенных, г	3486,2 ± 548,3	3322,2 ± 340,1	3322,2 ± 341,1
Оценка по шкале Апгар			
6–7 баллов, %	0	31,3 (p < 0,001)	38,9 (p < 0,001)
7–8 баллов, %	58,5	31,3 (p < 0,001)	27,8 (p < 0,001)
8–9 баллов, %	40,6	37,5	33,3
Гипотрофия новорожденных, %	2,8	8,8	11,1 (p < 0,05)
Клинические признаки внутриутробного инфицирования, %	23,6	63,8 (p < 0,001)	66,7 (p < 0,001)

Примечание:

оценка по шкале Апгар, относительное количество новорожденных с признаками гипотрофии и внутриутробного инфицирования во II группе вычислялось от числа живорожденных (n = 80).

ки значимы) (через 6,5 мес один из детей этой группы умер вследствие врожденной инфекции).

Масса доношенных новорожденных в сравниваемых группах существенно не различалась. Недоношенных новорожденных во II-й и III-й группах было в 2,5 раза больше, чем в I-й группе. При этом 58,3% недоношенных новорожденных из II-й и III-й групп родились на ранних сроках гестации (26–32 нед) и имели при рождении малую и экстремально низкую массу тела. Признаки гипотрофии у новорожденных II-й группы выявляли в 3 раза чаще, чем в I-й, хотя различия были незначимы. В II-й I группе количество новорожденных с признаками гипотрофии было почти в 4 раза больше, чем в I-й группе.

Относительное количество новорожденных с оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар в сравниваемых группах значимо не различалось. Количество новорожденных с оценкой 7–8 баллов было существенно меньше во II-й и III-й группах по сравнению с I-й группой. Количество детей с оценкой 6–7 баллов было наибольшим в III-й группе (38,9%). Во II-й группе около трети детей (31,3%) родились с показателями 6–7 баллов, в то же время ни у одного ребенка из I-й группы при рождении таких показателей отмечено не было (различия статистически значимы).

Несмотря на то что у 23,6% новорожденных I-й группы были отмечены признаки внутриутробного инфицирования, ни одному из них не потребовались реанимационные ме-

роприятия. У 26 новорожденных из II-й группы (32,5%) и 34 новорожденных из III-й группы (47,2%) через 2,5–36 ч отмечали резкое ухудшение состояния: нарастание симптомов сердечной и легочной недостаточности, инфекционного токсикоза, признаки угнетения или возбуждения центральной нервной системы, симптомы менингоэнцефалита, судороги, кровотечение из пупка, кровь в стуле, легочное кровотечение, тромбоцитопению, пневмонию, гепатоспленомегалию, выраженный отечный и желтушный синдромы со значительным повышением уровня прямой фракции билирубина, ДВС-синдром, что потребовало их перевода в отделение реанимации новорожденных с диагнозом «врожденная генерализованная инфекция» для искусственной вентиляции легких и проведения симптоматической и противовирусной терапии. Всего в отделение реанимации было переведено 46 детей.

В реанимационном отделении и отделении патологии новорожденных всем детям провели исследование методом ПЦР. ДНК вируса простого герпеса и ЦМВ выявляли в слюне, моче и спинномозговой жидкости. Диагноз врожденной инфекции был подтвержден у 61,3% обследованных. Если учесть, что среди женщин сероположительных по отношению к вирусу краснухи было всего 29,6%, не исключено, что у части новорожденных с клиническими признаками врожденной инфекции была врожденная краснуха, которая у беременных протекала в атипичной форме.

26 детей с подозрением и с подтвержденной ВУИ из отделения реанимации были переведены в детские больницы для дальнейшего лечения.

Таким образом, проведение предгравидарной подготовки за 2–4 месяца до беременности с использованием метаболической терапии приводит к существенному снижению частоты острых респираторных инфекций во время беременности; снижению частоты обострений хронических болезней; улучшает функцию плаценты и оптимизирует условия развития плода; приводит к снижению частоты осложнений в родах и послеродовом периоде, вероятности внутриутробного инфицирования плода и новорожденно-го; позволяет улучшить течение периода адаптации новорожденных и ведет к снижению перинатальной и младенческой смерти.

Использование метаболических препаратов со II–III-го триместра беременности не оказывает существенного положительного влияния на течение беременности и исходы родов, хотя в отношении ряда показателей и были выявлены некоторые различия по сравнению с женщинами, которые наблюдались с первых недель беременности, но не получали метаболических средств.

Несмотря на то что беременность и роды в группе женщин, прошедших предгравидарную подготовку и получавших соответствующее лечение, протекали более благоприятно,

чем в группах сравнения, ни один ребенок не умер в перинатальном периоде, ни одному из новорожденных из этой группы не потребовалось проведения реанимационных мероприятий; нельзя не отметить, что и в этой группе у каждой четвертой женщины (24,5%) во время беременности отмечали угрозу прерывания; у каждой пятой женщины (21,7%) — обострение хронических болезней на фоне повторных ОРИ; в 34,9% случаев — осложнения в родах, в 23,6% — клинические признаки внутриутробного инфицирования у новорожденных. Это свидетельствует о том, что 2–4 мес подготовки к беременности, даже с использованием метаболических препаратов, явно недостаточно. В.М. Шищенко рекомендует применение метаболической терапии за 9–12 мес до зачатия [21].

Если рассматривать вопрос в более широком аспекте, то, учитывая постоянно ухудшающееся состояние здоровья женщин фертильного возраста, данные Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации о том, что каждый десятый аборт в стране производится в подростковом возрасте, мы полностью разделяем мнение ведущих педиатров страны, возглавляемых А.А. Барановым, что меры, направленные на профилактику болезней женщин и сохранение их репродуктивного здоровья необходимо начинать с подросткового возраста, развивая детскую гинекологическую службу [12, 22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Аксенов А.Н., Тютюнник Н.Ф. Анализ младенческой заболеваемости и смертности, пути ее снижения в Московской области / Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — 1988. — С. 110.
2. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смерти // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 1–10.
3. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Значение врожденной вирусной инфекции как причины перинатальной и младенческой смерти // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 19–25.
4. Володин Н.Н. Перинатология. Исторические вехи, перспективы развития (Актная речь, подготовленная в связи с 100-летием Российского государственного медицинского университета) // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 5–24.
5. Сидельникова В.М. Подготовка к беременности и ведение беременности у пациенток с привычным невынашиванием и персистирующей вирусной инфекцией / Лекция для практических врачей на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 125–138.
6. Нарциссов Р.П. Цитохимия ферментов лейкоцитов в педиатрии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1970. — С. 48.
7. Комиссарова И.А. Информативность ферментного статуса лейкоцитов крови в оценке организма в норме и при патологии у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1983. — С. 34.
8. Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и др. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии. — М., 2005. — С. 74.
9. Коноплева Т.Н., Лозовская Л.С., Сидельникова В.М. и др. Профилактика врожденной патологии ребенка, связанной с внутриутробными вирусными инфекциями / Материалы V Российского съезда специалистов перинатальной медицины «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии» — М., 2005. — С. 94–95.
10. Синчихина М.Е., Синчихин С.П. Факторы риска развития перинатальной патологии при дефиците железа у беременной / Материалы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 57.
11. Талалаев А.Г., Самсыгина Г.А. Перспективы снижения перинатальной и младенческой смертности // Педиатрия. — 1992. — № 1. — С. 7–10.
12. Шарапова О.В., Кокорина Е.В. Состояние здоровья детей и женщин в Российской Федерации // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 3. — С. 25–29.
13. Кузьмин В.Н., Шабанова Е.Н. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение беременности и здоровье новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 30–34.
14. Reyes C., Pereira C., Warden M.J., Sills J. Cytomegalovirus enteritis in premature infant // J. Pediatric Surgery. — 1997. — V. 32, № 11. — P. 1545–1547.
15. Sanders W.B. Cytomegalovirus infection: congenital and neonatal disease // Scand. J. Infect. — 1991. — V.78 (Suppl. 1). — P. 82–87.
16. Тютюнник В.Л., Логинова Н.С. Влияние иммунокорригирующей терапии на течение и исход беременности у пациенток с вирусной инфекцией и плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушерства и гинекологии. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 9–12.
17. Макаренко Э.Н. Особенности течения беременности и исходов родов у женщин с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ставрополь, 1999. — С. 22.
18. Ghebzekidan H., Ruden U., Cox S. et al. Prevalence of herpes simplex type 1 and 2, cytomegalovirus and varicella zoster virus infection // Clinical virol. — 1999. — № 1. — P. 6–12.
19. Weeman A.P. The immunology of pregnancy // Thyroid. — 1999. — № 7. — P. 643–646.
20. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др. Вирусная инфекция в системе мать–плацента–плод / Материалы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Новые технологии в перинатологии» // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 41.
21. Шищенко В.М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1988. — С. 48.
22. Бондарь В.И. Перинатальная смертность, ее роль в младенческой и детской смертности и пути снижения в Российской Федерации / Материалы V Российского съезда специалистов перинатальной медицины «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии». — М., 2005. — С. 35–38.

Оригинальная статья

И.М. Гайдук, Д.С. Коростовцев, О.В. Трусова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава

Применение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии для лечения детей с поллинозом, вызванным пылью деревьев

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (АСИТ) СМЕСЬЮ АЛЛЕРГЕНОВ ПЫЛЬЦЫ ДЕРЕВЬЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ. В ИССЛЕДОВАНИИ УЧАСТВОВАЛИ 42 РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 4–18 ЛЕТ С ПОЛЛИНОЗОМ (АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНОКОНЪЮНКТИВИТ, ПЫЛЬЦЕВАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА). СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ПЫЛЬЦЕ ДЕРЕВЬЕВ БЫЛА ПОДТВЕРЖДЕНА МЕТОДОМ КОЖНОГО ПРИК-ТЕСТА С ЭКСТРАКТАМИ АЛЛЕРГЕНОВ ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ, ОЛЬХИ, ЛЕЩИНЫ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ У 5 ПАЦИЕНТОВ, РЕЗКО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ — У 37). У КАЖДОГО РЕБЕНКА ПРОВЕДЕНО 2 ПРЕДСЕЗОННЫХ КУРСА АСИТ ПО СХЕМЕ, ПРЕДЛОЖЕННОЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ ПРОВОДИЛИ ПО БАЛЛЬНОЙ ШКАЛЕ (1–4 БАЛЛА). СУММАРНАЯ ДОЗА АЛЛЕРГЕНА СОСТАВИЛА ЗА I КУРС В СРЕДНЕМ $43\,321 \pm 73$ PNU (ОТ 3990 ДО 120 000 PNU), ЗА II КУРС — $93\,850 \pm 128$ PNU (ОТ 8750 ДО 249 000 PNU). ЭФФЕКТИВНОСТЬ I КУРСА СОСТАВИЛА 3,5 БАЛЛА, II КУРСА — 3,8 БАЛЛА. РЕМИССИЮ БОЛЕЗНИ ОТМЕТИЛИ У 59,5% ДЕТЕЙ ПОСЛЕ I КУРСА АСИТ И У 83,3% ДЕТЕЙ ПОСЛЕ II КУРСА. МЕСТНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ — ЗУД ЯЗЫКА, ГОРЛА, ТОШНОТА, ОТЕК ГУБ, И ОБЩИЕ РЕАКЦИИ — РИНОРЕЯ, ЗУД ГЛАЗ, УТОМЛЯЕМОСТЬ, БРОНХОСПАЗМ — БЫЛИ ЛЕГКИМИ И НЕ ПОТРЕБОВАЛИ ПРЕКРАЩЕНИЯ КУРСА АСИТ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АСИТ — ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ ПОЛЛИНОЗА, ВЫЗВАННОГО ПЫЛЬЦОЙ ДЕРЕВЬЕВ, У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЫЛЬЦЕВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ, СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Коростовцев Дмитрий Сергеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой аллергологии
и клинической фармакологии
ФПК и ПП Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии Росздрава
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8 (812) 274-09-90
Статья поступила 18.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — метод введения постепенно возрастающих количеств аллергенного продукта пациенту с IgE-опосредованной аллергической болезнью с целью облегчения симптомов, возникающих при последующем контакте с причинным аллергеном [1]. Успешно проведенная в течение 3–5 лет АСИТ вызывает формирование клинической и иммунологической толерантности к причинному аллергену. Метод позволяет, в комбинации с фармакотерапией, достигнуть полной ремиссии аллергической болезни, добиться отсутствия симптомов. В отличие от фармакотерапии, для АСИТ характерен пролонгированный эффект, который может сохраняться в течение нескольких лет после прекращения лечения.

АСИТ — эффективная мера профилактики расширения спектра сенситизации и прерывания «атопического марша», в том числе формирования бронхиальной астмы [1]. Поэтому при наличии показаний у детей рекомендуется начинать АСИТ как можно раньше, с целью изменения естественного течения аллергической болезни [1].

I.M. Gaiduk, D.S. Korostovtsev, O.V. Trusova

State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg

Sublingual specific immunotherapy in the treatment of hay fever caused by tree pollen in children

THE RESULTS OF THE INVESTIGATION OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY (SLIT) WITH TREE POLLEN MIXTURE FOR HAY FEVER TREATMENT IN CHILDREN ARE PRESENTED IN THE ARTICLE. 42 CHILDREN 4 TO 18 YEARS OLD WITH HAY FEVER (ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS, POLLEN ASTHMA) WERE INCLUDED IN THE STUDY. BIRCH, ALDER AND HAZEL POLLEN SENSITIZATION WAS PROVED BY SKIN PRICK TEST (POSITIVE IN 5 PATIENTS AND STRONGLY POSITIVE IN 37). 2 COURSES OF SLIT OUT OF FLOWERING SEASON WERE CONDUCTED IN EVERY CHILD. TOTAL DOSE OF ALLERGEN WAS 43321 ± 73 PNU (3990 TO 120 000 PNU) AFTER 1ST COURSE OF SLIT, AND $93\,850 \pm 128$ PNU (8750 TO 249 000 PNU) AFTER 2ND COURSE. EFFECTIVENESS OF THE 1ST COURSE OF SLIT WAS 3.5 POINTS OUT OF 4.0 AND OF THE 2ND COURSE — 3.8 POINTS. DISEASE REMISSION WAS REGISTERED IN 59.5% PATIENTS AFTER THE 1ST COURSE OF SLIT AND IN 83.3% PATIENTS AFTER THE 2ND COURSE. LOCAL SIDE EFFECTS (TONGUE AND THROAT ITCHING, NAUSEA AND OEDEMA OF LIPS) AND SYSTEMIC SIDE EFFECTS (RHINORRHEA, EYE ITCHING, FATIGUABILITY AND BRONCHOSPASM) OF MILD SEVERITY DID NOT LEAD TO TREATMENT CESSATION. SLIT IS HIGHLY EFFECTIVE AND SAFE METHOD FOR HAY FEVER TREATMENT IN CHILDREN.

KEY WORDS: POLLEN SENSITIZATION, SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY, CHILDREN.

Ряд факторов сдерживает более широкое применение классической АСИТ с подкожным введением аллергена, особенно в педиатрической практике. Это необходимость частых визитов к врачу, дискомфорт и страх во время инъекции, наличие местных и системных побочных реакций, в том числе риск развития выраженной и угрожающей жизни системной реакции. Поэтому подкожная АСИТ не может считаться идеальным методом проведения специфической иммунотерапии для всех пациентов, кому она показана.

Разработки методов с использованием альтернативных инъекциям путей введения аллергена проводили с момента появления АСИТ как таковой, то есть с начала XX века, однако доказательная база по неинъекционным методам АСИТ сформировалась лишь в 1990-е гг., и продолжает пополняться в настоящее время. Повышенное внимание и проведение масштабных клинических исследований по неинъекционным методам АСИТ во многом связаны с публикациями анализа летальных исходов у пациентов в Европе и Америке, получавших АСИТ подкожным методом [2, 3].

В настоящее время существует четыре возможных пути введения аллергена без инъекции: сублингвальное применение аллергена с последующим его проглатыванием или выплевыванием; назальный путь; интрабронхиальный путь; пероральный путь. Наиболее эффективным и безопасным считают первый путь. АСИТ с использованием назального пути введения аллергена эффективна только для лечения аллергического ринита, характеризуется высокой частотой местных нежелательных реакций (в форме обострения аллергического ринита). Обычно рекомендуют проводить назальную АСИТ на фоне базисной терапии кромоглициевой кислотой. Ингаляционная (бронхиальная) АСИТ мало эффективна и провоцирует бронхоспазм у большинства пациентов. Эффективность пероральной АСИТ не превышает плацебо в связи с тем, что структура аллергена быстро разрушается пищеварительными ферментами. Тем не менее, нередко отмечают и нежелательные реакции: боли в животе, тошноту, диарею.

Эффективность сублингвальной АСИТ считается доказанной для лечения пациентов с аллергическим ринитом (уровень доказательности Ia) и бронхиальной астмой (уровень доказательности Ib) при сенсibilизации к пыльце деревьев, луговых трав, к клещам домашней пыли [1]. На сегодняшний день пациентами принято более 700 миллионов разовых доз различных сублингвальных аллерговакцин.

Первые опубликованные данные об эффективности сублингвальной АСИТ появились в 1986 г., но к моменту создания меморандума, излагающего позицию экспертов ВОЗ по АСИТ, признаны доказательными только 4 исследования, показывающие эффективность сублингвальной (с проглатыванием) АСИТ у взрослых [4]. В исследованиях, показавших эффективность сублингвальной АСИТ, применялись несопоставимые дозы аллергена, в 3–375 раз превышающие таковые при инъекционном методе; не установлены оптимальная поддерживающая доза аллергена, зависимость эффективности АСИТ от суммарной дозы аллергена; не проводили сравнения эффективности сублингвального и парентерального методов. По мнению экспертов ВОЗ (1998), сублингвальная АСИТ, вероятно, может применяться у взрослых с аллергическим ринитом, но требуются дальнейшие исследования для уточнения показаний, дозировок аллергена, а также для подтверждения эффективности и безопасности сублингвальной АСИТ у детей.

При составлении документа «Аллергический ринит и его влияние на астму, ARIA» в 1999 г. экспертами было оценено уже более 10 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Сублингвальная АСИТ (с проглатыванием) рекомендована как метод с доказанной эффективностью и безопасностью для лечения аллергенами пыльцы и клещей

домашней пыли взрослых с аллергическим ринитом, с использованием высоких доз аллергена — в 100 и более раз выше, чем при подкожном методе. В документе указано, что сублингвальная АСИТ для детей безопасна, но ее эффективность изучена недостаточно [5]. В последующие годы опубликовано несколько исследований с оптимистическими результатами. Так, в работе V. Di Rienzo (2003) показано, что эффект сублингвальной АСИТ в отношении симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей сохранялся в течение 5–6 лет после прекращения курса лечения аллергенами клещей домашней пыли (проводимого в течение 4 лет) [6].

На сегодняшний день завершены 22 двойных слепых плацебоконтролируемых исследования по сублингвальной АСИТ, в них участвовало 979 пациентов. Тем не менее, согласно стандартам проведения АСИТ, опубликованным Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) в 2006 г., эффективность сублингвальной АСИТ у детей по-прежнему требует изучения [1].

Дополненный в 2007 г. документ ARIA подчеркивает, что эффективность сублингвальной АСИТ у детей при сезонном аллергическом рините показана в ряде контролируемых исследований (уровень доказательности Ia), а при круглогодичном аллергическом рините — в единичных контролируемых исследованиях (уровень доказательности Ib) [7].

Процесс сбора доказательной базы по сублингвальной АСИТ у детей тормозит и то, что во многих проведенных исследованиях участвовало малое количество пациентов, причем по этическим соображениям использовали открытый дизайн исследования. В результате данные, полученные в исследованиях, не признают доказательными и исключают их из анализа. По данным некоторых мета-анализов — не удалось выявить существенного снижения частоты симптомов и потребности в медикаментах после проведенного курса сублингвальной АСИТ [8].

Преимущества сублингвальной АСИТ перед подкожной АСИТ заключаются в безопасности и удобстве для пациентов. При проведении сублингвальной АСИТ частота системных реакций очень низкая, а угрожающие жизни реакции отсутствуют. Местные реакции — отек губ, слизистой полости рта под языком, зуд во рту, тошноту, — отмечают, как правило, при приеме высоких доз аллерговакцины [1]. Существенное в педиатрической практике преимущество — отсутствие инъекций и необходимости частых визитов к врачу. Методика сублингвальной АСИТ проста. Родители проводят лечение самостоятельно на дому. Показано, что родители точно выполняют рекомендации по проведению АСИТ: через 6 мес от начала лечения у 84% пациентов уровень комплаентности был более 75% (оценен по скорости расходования раствора аллерговакцины), у 66% из них — более 90% [9].

С 2003 г. в России зарегистрирована смесь аллергенов пыльцы деревьев для лечения методом сублингвальной АСИТ («Севафарма», Чешская Республика, выпускается с 1981 г., рекомендована для применения у детей с 3-летнего возраста). Смесь содержит аллергены пыльцы березы, ольхи, граба, лещины, ясеня и ивы. Набор, рассчитанный на 2–3 года терапии у одного пациента, содержит аллерговакцину во флаконах с капельницами и цветовой маркировкой. Цель нашего исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности сублингвальной АСИТ смесью аллергенов пыльцы деревьев («Весенняя смесь ранняя») у детей с поллинозом, вызванным пыльцой деревьев.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 42 ребенка (16 девочек и 26 мальчиков) в возрасте 4–18 лет (средний возраст — $10 \pm 2,8$ года). Средняя длительность болезни составила 6 лет. У всех детей установлен диагноз: «поллиноз, сенсibi-

лизация к пыльце деревьев, риноконъюнктивальный синдром». Сенсibilизация к пыльце деревьев была заподозрена клинически (обострения в период с конца марта по конец мая) и подтверждена при проведении аллергологического обследования. При этом у 32 детей болезнь протекала в форме изолированного риноконъюнктивального синдрома, у 7 пациентов было сочетание риноконъюнктивита и пыльцевой бронхиальной астмы (легкое течение), у 3 — сочетание риноконъюнктивита и atopического дерматита (с обострениями в сезон цветения деревьев). До включения в исследование ни один ребенок не получал АСИТ. Противопоказания для проведения АСИТ отсутствовали. Из других аллергических болезней у 4-х пациентов отмечена бронхиальная астма на фоне бытовой сенсibilизации, из сопутствующих болезней: дневной энурез (1 случай), хронический аденоидит (1 случай). Дети обследованы методом кожного прик-теста с водно-солевыми экстрактами аллергенов пыльцы березы, ольхи, лещины. Пробы были положительными (2+) у 5 пациентов, резко положительными (3+ и 4+) — у 37 пациентов. При постановке кожных уколочных тестов с бытовыми аллергенами сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и клещей домашней пыли выявлена у 4 детей (дети с сопутствующей бронхиальной астмой бытовой этиологии).

Сублингвальную АСИТ проводили вне сезона цветения: в период с 20 октября по 1 марта, по схеме, предложенной производителем (табл. 1). Схема включает этап наращивания дозы (50 дней) и этап поддерживающего лечения. Сублингвальные аппликации аллергена проводили на этапе наращивания дозы ежедневно, в одни и те же часы, с интервалом не менее 30 мин до (или после) приема пищи. Нужно количество капель аллерговакцины разводили в 0,5 мл воды и закладывали под язык на 1–2 минуты перед проглатыванием. Начинали с флакона с наименьшей концентрацией (1 PNU/мл, «желтый» флакон). В первый день лечения закладывали под язык 1 каплю аллерговакцины, во 2-й день — 2 капли и так далее до 10 капель. На 11-й день терапии закладывали 1 каплю флакона с концентрацией 10 PNU/мл, и т.д.

Введение первой дозы аллерговакцины проводили в условиях аллергокабинета, наблюдая за состоянием пациента в течение 60 мин. Далее контрольные осмотры пациентов проводили с частотой 1 раз в 10 дней (в дни перехода к следующему флакону); оценивали переносимость терапии, появление местных и системных нежелательных реакций. На весь период АСИТ исключали проведение профилактических вакцинаций и постановку пробы Манту. Пациенты вели дневники двух типов.

◆ Дневник иммунотерапии, в котором отмечали дату, дозу аллерговакцины, нежелательные реакции. Бланк дневника (табл. 2) содержал памятку о правилах проведения АСИТ на

дому и о ситуациях, когда необходимо прервать лечение и обратиться к лечащему аллергологу.

◆ Дневник больного поллинозом, в котором отмечали в период цветения дату, выраженность симптомов поллиноза, потребность в противоаллергических препаратах.

Общая длительность наблюдения в исследовании составила 2,5 года, в течение которых было проведено 2 предсезонных курса АСИТ у каждого ребенка с последующей оценкой эффективности АСИТ в сезон цветения. Оценку эффективности проводили по балльной шкале: 4 балла — отличный эффект, 3 балла — хороший эффект, 2 балла — удовлетворительный эффект, 1 балл — неудовлетворительный эффект [10]. После каждого курса АСИТ проводили подсчет суммарной дозы аллергена в единицах белкового азота (PNU). До включения в исследование родители пациентов дали согласие на участие детей в исследовании и подписали информированное согласие. Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ MS Excel 9.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все 42 пациента успешно завершили как I, так и II курсы сублингвальной АСИТ. Суммарная доза аллергена составила за I курс в среднем $43\,321 \pm 73$ PNU (от 3990 до 120 000 PNU, за II курс — $93\,850 \pm 128$ PNU (от 8750 до 249 000 PNU). Выраженные различия в суммарной дозе между пациентами объясняются различиями в разовых дозах на этапе поддерживающей терапии и длительности этого этапа. Максимально возможная дозировка аллерговакцины при хорошей переносимости составляет 10 капель раствора концентрацией 10 000 PNU/мл 3 раза в неделю. Таким образом, наибольшие суммарные дозы достигались теми детьми, кто не имел перерывов в лечении и в течение 2–4 мес получал поддерживающую дозу по 10 капель 3 раза в неделю. Наименьшую суммарную дозу достигал ребенок, который имел перерывы в лечении (связанные, например, с острой респираторной инфекцией с температурой тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$) и получал поддерживающее лечение в дозе не более 5 капель 3 раза в неделю (5 детей) или не более 1 капли 3 раза в неделю (1 ребенок). Максимальная суммарная доза аллергена за 2 курса АСИТ составила 337 171 PNU.

Эффективность I курса составила 3,5 балла, II курса — 3,8 балла (табл. 3). После I курса АСИТ у 59,5% детей была достигнута ремиссия болезни (практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения деревьев и резкое снижение потребности в фармакопрепаратах), а после II курса АСИТ — у 83,3% детей.

Безопасность сублингвальной АСИТ оценивали по частоте и выраженности нежелательных местных и системных реакций (табл. 4).

Таблица 1. Схема проведения сублингвальной АСИТ

Флакон	Концентрация, PNU/мл	Суммарный объем, мл	Суммарная доза аллергена, PNU
Этап наращивания дозы (ежедневные аппликации)			
№ 1 («Желтый»), с 1-го (1 капля) по 10-й (10 капель) дни	1	2,75	2,75
№ 2 («Зеленый»), с 11-го (1 капля) по 20-й (10 капель) дни	10	2,75	27,5
№ 3 («Синий»), с 21-го (1 капля) по 30-й (10 капель) дни	100	2,75	275
№ 4 («Сиреневый»), с 31-го (1 капля) по 40-й (10 капель) дни	100	2,75	2750
№ 5 («Красный»), с 41-го (1 капля) по 50-й (10 капель) дни	10 000	2,75	27 500
Этап поддерживающей дозы			
№ 5 («Красный»)	10 000	1–10 капель 2–3 раза в неделю в зависимости от переносимости	

Таблица 2. Бланк дневника АСИТ

Специфическая иммунотерапия Пыльца деревьев для приема через рот в каплях		
Принимать один раз в день, не меньше — чем через 30 мин до или после еды. Указанное количество капель накапать в чайную ложку, добавить 0,5 мл воды (слабого чая, компота) и вылить под язык. Держать, не проглатывая, 1–2 мин. Не запивать, не заедать. Отметить прием аллергена в таблице		
Флакон: желтый-зеленый-синий-сиреневый-красный		
Дата	Количество капель	Примечание
	1 капля	
	2 капли	
	3 капли	
	4 капли	
	5 капель	
	6 капель	
	7 капель	
	8 капель	
	9 капель	
	10 капель	
В примечании отметить чувство онемения языка, появление чихания, зуда в носу, конъюнктивита и другие жалобы		
При заболевании или появлении побочных эффектов связаться с врачом. Прекращать прием препарата только при повышении температуры выше 37,5°C		
Следующий визит: « ____ » _____ 200____ Врач _____		

55

Таблица 3. Оценка эффективности сублингвальной АСИТ

Эффект АСИТ, баллы	I курс		II курс	
	абс.	%	абс.	%
4 (отличный)	25	59,5	35	83,3
3 (хороший)	15	35,7	5	11,9
2 (удовлетворительный)	2	4,8	2	4,8
1 (неудовлетворительный)	0	0	0	0
Всего:	42	100	42	100

Таблица 4. Частота нежелательных местных и системных реакций при проведении сублингвальной АСИТ

Нежелательная реакция	Частота случаев	Как купированы реакции
Местные реакции (полость рта, желудочно-кишечный тракт)		
Зуд в горле	2	Спонтанно разрешился
Зуд языка	2	Спонтанно разрешился
Тошнота	1	Спонтанно разрешилась
Отек губ	1	Короткий курс антигистаминных препаратов II поколения, проявления купированы в течение 1 дня
Системные реакции		
Выделения из носа, зуд носа	5	Короткий курс антигистаминных препаратов II поколения, проявления купированы в течение 1 дня
Зуд глаз	3	Короткий курс антигистаминных препаратов II поколения проявления купированы в течение 1 дня
Утомляемость	1	Спонтанно разрешилась
Бронхоспазм (легкий)	1	Спонтанно разрешился

Большинство нежелательных реакций разрешилось самостоятельно и не потребовало прекращения лечения или коррекции дозового режима. У детей, перечисленных в таблице, описанные нежелательные явления отмечали повторно. У 6 детей проводили короткие курсы (по 5–7 дней) антигистаминных препаратов II поколения для купирования симптомов. Большинство нежелательных реакций развились при приеме высоких доз аллерговакцины. У 6 детей в связи с появлением нежелательных реакций не удалось достичь максимальной поддерживающей дозы (10 капель разведения 10 000 PNU/мл), и этап поддерживающей терапии проводили с индивидуальным подбором дозы. Выраженность всех местных и системных реакций была оценена как легкая. При анализе частоты местных нежелательных реакций выявлено, что они чаще развивались у детей, нарушающих индивидуальную диету (употребление орехов, яблок, киви).

В педиатрической практике существуют сложности в доказательстве эффективности сублингвальной АСИТ. Основные нерешенные вопросы практического применения сублингвальной АСИТ в педиатрии указаны в стандартах проведения АСИТ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ):

- эффективность сублингвальной АСИТ у детей не доказана окончательно, проведено недостаточно исследований;
- не определены необходимые суммарные дозы аллергена и продолжительность лечения;
- не оценено влияние сублингвальной АСИТ на качество жизни детей;
- не оценена комплаентность (соблюдение семьей режима проведения АСИТ);
- нет рекомендаций по изменению дозы аллергена в период острого гастроэнтерита у ребенка;
- дискутируется вопрос, допустимо ли проводить АСИТ детям младше 5 лет;
- изучается способность сублингвальной АСИТ менять естественное течение атопической болезни [1].

Вероятно, близкая перспектива — признание сублингвальной АСИТ как метода, приемлемого для лечения детей младше 5 лет. Не вызывает сомнений, что у детей с поллинозом, аллергическим ринитом необходимо начинать АСИТ

как можно раньше, с целью изменения естественного течения аллергической болезни и предотвращения формирования бронхиальной астмы. Согласно стандартам ЕААСИ, АСИТ подкожным методом не рекомендована детям младше 5 лет, так как персонал, проводящий инъекции, должен обладать навыками купирования системных реакций и анафилактического шока у таких маленьких детей [1]. Кроме того, маленькие дети не могут осознать необходимость инъекций, плачут и сопротивляются. Неинъекционная методика АСИТ может решить эти вопросы. В настоящее время в мире опубликованы результаты клинических исследований, в которых лечение методом сублингвальной АСИТ получали дети в возрасте старше 3 лет и старше 2 лет [9, 11]. Многие производители современных аллерговакцин для сублингвальной АСИТ рекомендуют длительные курсы терапии, в том числе круглогодичные. При этом в некоторых методиках предусмотрено снижение поддерживающей дозы аллергена в период цветения причинно-значимых растений, то есть тех, с пыльцой которых и проводится АСИТ; но в ряде методик рекомендована неизменная поддерживающая доза. Общим правилом является лишь не начинать курс АСИТ (этап наращивания дозы) в момент цветения. В нашем исследовании АСИТ проводили предсезонно, полностью завершая курс за 1,5–2 нед до начала цветения. Проведение АСИТ круглогодично требует отдельного обсуждения, так как противоречит традициям отечественной аллергологии. Необходимо подчеркнуть, что один из трех известных на сегодняшний день случаев выраженной системной реакции при проведении сублингвальной АСИТ произошел у ребенка 11 лет, получавшего АСИТ аллергенами пыльцы луговых трав в период цветения [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- АСИТ сублингвальным методом — эффективный метод терапии поллиноза, вызванного пыльцой деревьев, у детей.
- Безопасность сублингвальной АСИТ (при условии строгого соблюдения режима терапии и всех правил проведения) позволяет проводить лечение на дому, с самостоятельным введением аллерговакцины родителями.
- Проведение АСИТ пыльцевыми аллергенами в период цветения может снизить безопасность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. — 2006. — V. 61, Suppl. 82. — P. 1–20.
2. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — V. 79. — P. 660–677.
3. Reid M.J., Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Platts-Mills T.A.E. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — V. 92. — P. 6–15.
4. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. — 1998. — V. 53, Suppl. 44. — P. 1–42.
5. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108. — S147–334.
6. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P. et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study // *Clin. Exp. Allergy* — 2003. — V. 33. — P. 206–210.
7. ARIA At-a-glance pocket reference. 2007. 1st edition // www.whiar.org.
8. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. — 2005. — V. 60. — P. 4–12.
9. Passalacqua G., Musarra A., Pecora S. et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year) // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2007. — V. 18. — P. 58–62.
10. Частная аллергология: под ред. А.Д. Адо. — М.: «Медицина», 1976. — С. 512.
11. Rolinck-Werninghaus C., Wolf H., Liebke C. et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen // *Allergy*. — 2004. — V. 59. — P. 1285–1293.
12. Eifan A.O., Keles S., Bahceciler N.N., Barlan I.B. Anaphylaxis to multiple pollen sublingual immunotherapy // *Allergy*. — 2007. — V. 62. — P. 567–568.

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.

Оригинальная статья

Г.В. Кузнецова, А.Г. Ильин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Минерализация костной ткани у детей с различным уровнем физического развития

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ О СОСТОЯНИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ЧАСТОТЕ ЕГО НАРУШЕНИЙ И ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ. УСТАНОВЛЕНА ТЕСНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ С УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ. ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ ОТНЕСЕНИИ ДЕТЕЙ К ГРУППАМ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПЕНИИ И ОСТЕОПОРОЗА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТЕОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ, ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ, ГРУППЫ РИСКА ПО ОСТЕОПОРОЗУ.

58

Контактная информация:

Кузнецова Галина Владимировна,
врач отделения лучевой диагностики
Консультативно-диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-20
Статья поступила 24.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

В настоящее время проблема нарушения минерализации костной ткани у детей становится все более актуальной. Ее значимость обусловлена рядом параметров. В России и за рубежом появляется все больше данных о том, что истоки остеопороза взрослых лежат в детском возрасте (Bonjour J-Ph., Theintz G., Law F., Slosman D., Rizzoli R., 1994; Christiansen, 1995), то есть в процессе роста и развития ребенка не происходит достижения пиковой костной массы. Другая проблема — компрессионные переломы позвоночника у детей (до 2–3% в детской популяции) при снижении минеральной плотности костной ткани и связанные с этим длительное высокотратное лечение, возможное снижение трудоспособности и инвалидизация.

В норме процессы роста сочетаются с положительным балансом костной ткани. Накопление кальция в костях скелета является необходимым условием для роста костей. Так, с 5 до 16 лет костная минеральная плотность (BMD) возрастает в 3 раза и к 18 годам во многих участках скелета ее значения приближаются к пиковой костной массе.

В настоящее время определены отдельные эндогенные и экзогенные факторы, которые могут нарушить естественные процессы накопления костной массы и минерализации скелета. Следует упомянуть генетические, антенатальные факторы, наличие хронических болезней органов пищеварения, в том числе печени, болезней почек, гормональные нарушения, ятрогенные факторы (постоянный или очень длительный прием некоторых групп лекарственных препаратов).

Согласно доступным данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости остеопении (в том числе остеопороза) среди детского населения колеблется в пределах 29–59%.

G.V. Kuznetsova, A.G. Ilyin

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

Mineralization of bone tissues among children with different levels of physical development

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE DATA ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF THE SCHOOL-AGED CHILDREN, FREQUENCY OF ITS VIOLATIONS AND AGE DYNAMICS OF INDICES, CHARACTERIZING THE MINERALIZATION OF THE BONE TISSUE AMONG CHILDREN. THE AUTHOR CONFIRMED CLOSE RELATIONS BETWEEN THE MINERALIZATION OF THE BONE TISSUE AND THE LEVEL OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT. SHE SHOWED THAT SOME INDICES OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT SHOULD BE USED, WHILE SPLITTING CHILDREN BETWEEN THE OSTEOPENIA AND OSTEOPOROSIS RISK GROUPS.

KEY WORDS: OSTEOPENIA AMONG CHILDREN, PHYSICAL DEVELOPMENT, OSTEOPOROSIS RISK GROUPS.

При организации и осуществлении медицинского наблюдения за ростом и развитием ребенка особое внимание необходимо уделять «управляемым» факторам: алиментарному (дефицит кальция, фосфора, витаминов и белка в пище, ее низкая калорийность), двигательной активности (низкая или избыточная физическая нагрузка) и недостаточной инсоляции. Данные факторы могут быть оценены на основании стандартизованных показателей, оценки условий и места проживания, а также относительно легко скорректированы, особенно в детском возрасте. Выявление, учет и коррекция факторов, нарушающих минерализацию костной ткани у детей, может существенно снизить заболеваемость опорно-двигательного аппарата у детей, контролировать процессы роста и уменьшить вероятность развития остеопороза у взрослых.

В то же время, до сих пор нет достоверных, обоснованных и легко определяемых критериев отнесения детей к группам повышенного и высокого риска развития остеопении и недостижения пиковой костной массы.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение минерализации костной ткани у детей с разным уровнем физического развития, определение вариантов физического развития, которые могли бы являться критериями отнесения детей к группам повышенного риска развития остеопении и показателями к проведению углубленного лабораторного и инструментального обследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 115 детей в возрасте 5–17 лет, проживающие в Москве и Московской области. Дети не отличались по социальному статусу семьи, не имели соматической патологии, отрицательно влияющей на костное ремоделирование и минеральный обмен. В исследование не включались дети с тяжелой ортопедической патологией.

Физическое развитие оценивалось по абсолютным значениям длины, массы тела и интегральному показателю — индексу массы тела (Кетле-II), определялась также гармоничность физического развития. Все соматометрические показатели оценивались по результатам перцентильного распределения. Обычно для характеристики распределения показателя используют 3-й (5-й), 10-й, 25-й, 50-й, 75-й, 90-й и 97-й (95-й) перцентили (P). Если признак находится в границах от P₂₅ до P₇₅, то величина его соответствует норме. Если показатель лежит в границах от P₁₀ до P₂₅ и от P₇₅ до P₉₀, то оценка дается соответственно ниже и выше средней; если признак находится в пределах от P₅ до P₁₀ и от P₉₀ до P₉₅, то оценка будет низкой и высокой; наконец, если показатель ниже P₅ и выше P₉₅ оценка дается соответственно как «очень низкая» и «очень высокая». Уровни P₁₀–P₉₀ можно отнести к условной (широкой) норме. Уровень полового развития определялся по Таннеру.

Костная минеральная плотность оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DPX MD+ («LUNAR», США).

Анализировались абсолютные показатели костной массы (ВМС), костной минеральной плотности (ВМД) и интегральный показатель костной плотности (Z-критерий). Оценка минерализации костной ткани проводилась при сопоставлении индивидуальных показателей с данными референтной базы прибора (нормативы, разработанные при обследовании школьников из различных стран).

Статистическая обработка данных, включая получение производных показателей, проводилась с использованием РС. Использовались компьютерные программы Microsoft Excel 7.0 и Statistica 6.0. Рассчитывались следующие показатели: средняя, медиана, мода, стандартная ошибка средней, стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании анализа анамнестических данных установлено, что обследованные дети не имели наследственной предрасположенности к нарушениям развития скелета и болезням костно-мышечной системы.

У большинства обследованных детей (83 ребенка, 72%) отмечался гармоничный тип физического развития.

Группа детей со средним гармоничным физическим развитием (показатели длины и массы тела находились в диапазоне P₂₅ до P₇₅) составила 35% (40 человек) из числа обследованных. Дети со значениями длины и массы тела от P₇₅ до P₉₀ (физическое развитие выше среднего, гармоничное) составили 20% (23 человека) от числа всех обследованных детей. Высокое гармоничное физическое развитие (показатели длины и массы тела находятся в диапазоне P₉₀–P₉₇) отмечалось у 6 человек (5% от числа обследованных). Данная группа состоит преимущественно из детей подросткового возраста (старше 10 лет). Очень высокое гармоничное физическое развитие (показатели длины и массы тела находятся в диапазоне выше P₉₇) выявлено у 10 детей, что составило 9% из числа всех обследованных. Низкое гармоничное физическое развитие (показатели длины и массы тела меньше P₁₀) отмечено у четырех детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что дети с гармоничным развитием имеют, в основном, средние и выше средних показатели.

Дисгармоничное физическое развитие выявлено почти у каждого третьего ребенка (32 чел., 28%). Эта группа также не была однородна. Высокорослые дети (длина тела выше P₉₀ при средних показателях массы тела) составили 14% (17 детей). Группу детей с длиной тела ниже P₁₀, то есть являющихся низкорослыми, составили 4 человека. Очень высокая масса тела (значения выше P₉₇ при средних значениях длины тела) диагностирована у трех детей (2%). Низкая масса тела (ниже P₁₀) выявлена у 6% (8 детей), причем преимущественно у мальчиков (6 чел.). Таким образом, дисгармоничное развитие представлено, в основном, высокими показателями длины и массы тела. Гармоничное и дисгармоничное физическое развитие встречалось среди мальчиков и девочек с одинаковой частотой.

Для получения качественной характеристики физического развития по важнейшему с клинической и медико-организационной точек зрения параметру — массе тела, проанализировано число детей с дефицитом и избытком массы тела (по перцентильному распределению значений индекса Кетле-II — индекса массы тела). Установлено, что у 80% детей значения индекса находятся в пределах «широкой» нормы (P₁₀–P₉₀). Избыточная, по отношению к росту, масса тела (индекс выше P₉₀) выявлена у 12% детей, средний показатель индекса был $21,2 \pm 3,4$. Дефицит массы (индекс меньше P₁₀) имеют 8% детей, их средний показатель составил $13,9 \pm 1,2$, что значительно ниже средневозрастных показателей.

Оценен уровень полового созревания как один из важнейших параметров физического развития. Степень полового развития мальчиков определялась начиная с возраста 11 лет, девочек — с 10 лет (83 ребенка). Установлено, что у большинства детей (94%) уровень полового созревания соответствует возрасту.

Только у 5 девочек (6%) отмечалось запаздывание полового развития, выражавшееся в отсутствии менархе. По нашему мнению, это может быть связано с тем, что эти девочки имели дисгармоничное физическое развитие за счет выраженного дефицита массы тела. Среди мальчиков отставания в половом развитии не выявлено.

При проведении денситометрии оценена минеральная плотность костной ткани (по нормативам референтной ба-

зы прибора), установлена частота встречаемости остеопении/остеопороза среди детей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что значения Z-критерия ниже $-1,1SD$ и выше $-2,5SD$, то есть остеопения, диагностированы у 33% детей, значения Z-критерия, соответствующие остеопорозу (ниже $-2,5 SD$), — у 10% пациентов. Имеются некоторые, хотя и недостоверные, различия частоты снижения минеральной плотности костной ткани в зависимости от пола. Среди мальчиков значения интегрального показателя, свидетельствующие об остеопении, выявлены в 37% случаев, значения, соответствующие остеопорозу, — в 12%. У девочек остеопения и остеопороз отмечались соответственно у 27 и 7% обследованных.

Учитывая многообразие биологических и внешнесредовых факторов, влияющих на костную массу, действие которых усиливается с возрастом, нами с использованием методов современной статистики была построена кривая зависимости костной массы от возраста (рис. 1).

Полученная кривая зависимости имела не линейный, а экспоненциальный характер с заметным нарастанием на возрастном отрезке с 11 до 17 лет. В этот же период отмечена наиболее значительная вариабельность значений костной массы, которая не зависела от пола.

Особенности взаимосвязи показателя костной массы с возрастом (экспоненциальная кривая зависимости), вероятно, обусловлены, помимо питания и двигательной активности, неравномерностью развития в подростковом возрасте, нарастающим воздействием половых гормонов и других факторов, влияние которых существенно в период полового созревания и взросления, то есть с 11 до 17 лет. Были проанализированы показатели минеральной плотности костной ткани и костной массы у детей с различным уровнем физического развития (по интегральной оценке), а также в зависимости от массы и длины тела (рис. 2).

Содержание минерала и костная минеральная плотность существенно выше у детей с высоким уровнем физическо-

го развития. Особенно это относится к детям с очень высоким уровнем физического развития, а также лицам с крайне высокими показателями длины тела ($r = 0,8; p < 0,05$). Из представленной диаграммы очевидно, что детей с избыточной массой тела и низким уровнем физического развития можно отнести в группу риска по снижению минеральной плотности костной ткани. Отмечено, что самые низкие показатели костной минеральной плотности наблюдаются у детей с длиной и массой тела ниже P_{10} . Кроме анализа взаимосвязи абсолютных значений длины и массы тела с костной минеральной плотностью, нами впервые в детской практике проведено сопоставление показателей, характеризующих формирование костной ткани с индексом массы тела (индекс Кетле-II). Установлена взаимосвязь абсолютных и интегральных показателей костной массы и индекса Кетле (рис. 3). Их значения были существенно ниже у детей с индексом Кетле менее P_{10} , что имеет значение для прогноза костной минеральной массы у детей с различными росто-весовыми соотношениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами показано, что значения костной массы и костной минеральной плотности тем выше, чем старше возраст и выше стадия пубертата. Показано, что индивидуальные показатели костной минеральной плотности и костной массы у обследованных детей отличаются значительной вариабельностью, которая наиболее существенна в пубертатном периоде. До периода полового созревания костная масса и костная минеральная плотность выше у девочек. В то время как в период «пика» полового созревания отмечается обратная зависимость — уровень костной массы и плотности выше у мальчиков, особенно в возрасте старше 16 лет.

При сопоставлении костной минеральной массы со стадиями полового созревания установлено, что их значения достигают максимальных величин к V стадии полового развития, что отражает физиологические закономерности накопления костной массы.

Рис. 1. Особенности взаимосвязи показателя костной массы (ВМС, гр.) с возрастом

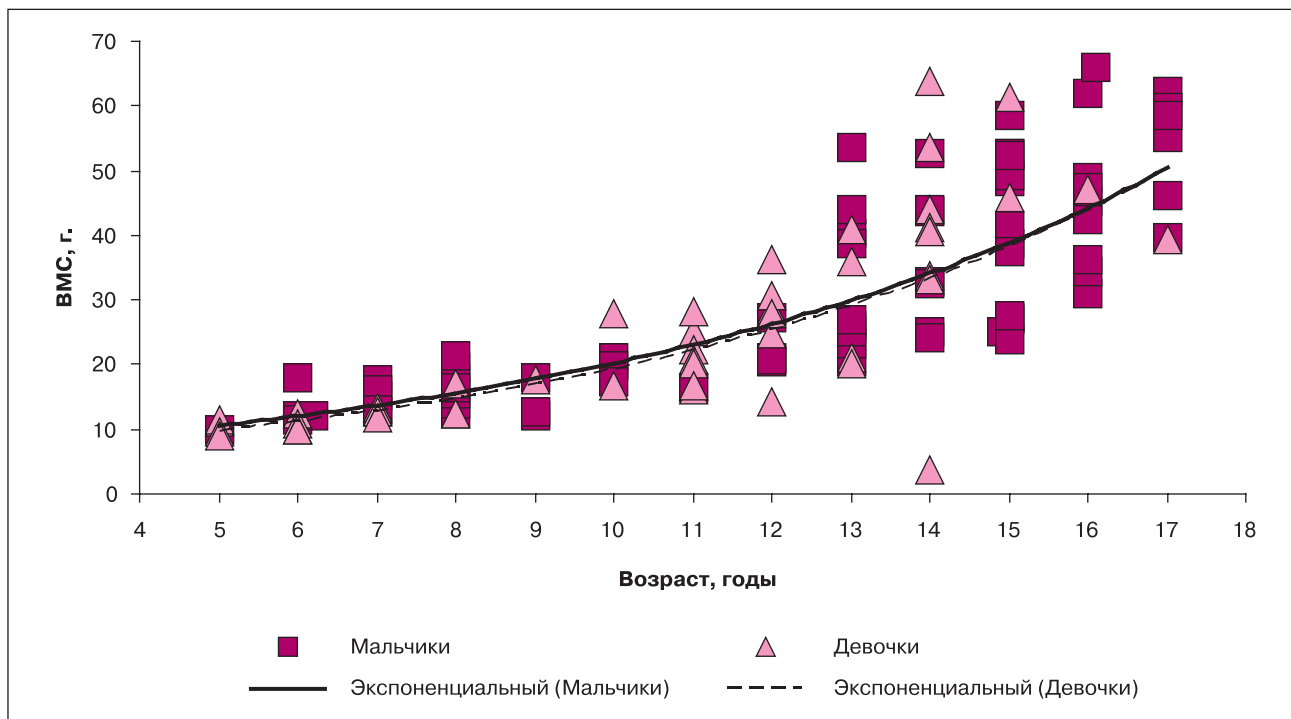
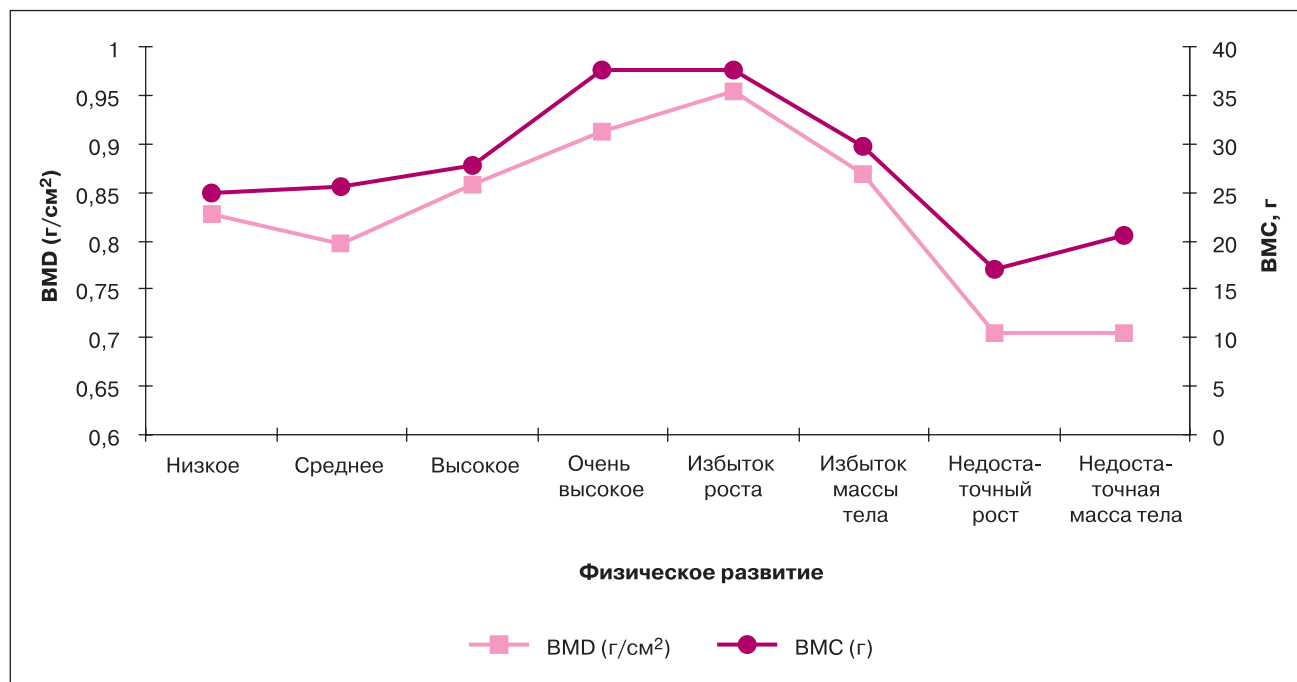
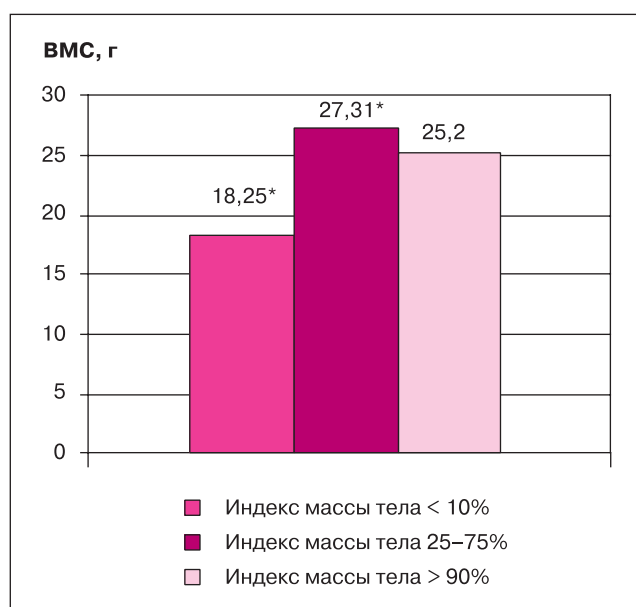


Рис. 2. Минеральная плотность костной ткани и костная масса у детей с различным уровнем физического развития

61

Рис. 3. BMC в зависимости от индекса массы тела (Кетле-II)

Примечание.

* — Различия достоверны при $p < 0,005$.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что:

- снижение минерализации костной ткани выявляется у 43% детей, причем только в подростковом возрасте (старше 10 лет); до вступления в стадию активного полового созревания остеопения чаще встречается у мальчиков, в возрасте старше 16 лет — у девочек; **значения минерализации костной ткани, соответствующие остеопорозу, выявляются не более чем у 10% детей;**
- минерализация костной ткани на подростковом этапе развития во многом определяется гормональным дисбалансом, характерным для данного возраста; прогностически значимое снижение минеральной плотности костной ткани наиболее характерно для детей старшего подросткового возраста (старше 16 лет);
- выявлено, что снижение минеральной плотности костной ткани достоверно более характерно для детей с очень низкими показателями длины и массы тела, а также с низким (ниже P_{10}) росто-весовым индексом (Кетле-II);
- установленная тесная взаимосвязь минерализации костной ткани с параметрами физического развития должна использоваться при определении степени риска развития остеопороза у детей школьного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. — М., 2003. — С. 524.
2. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. и др. Остеопороз у детей: Пособие для врачей. — М., 2005. — С. 50.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Возрастные особенности минерализации костной ткани у детей // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 6. — С. 37–39.
4. Rizolli R. Milk product and bone growth // Bull. Acad. Natl. Med. — 2008. — V. 192, № 4. — P. 731–737.
5. Badenhop-Stevens N., Matkovic V. Calcium needs in children // Orthop. Nurs. — 2004. — V. 23, № 4. — P. 228–232.
6. Winzenberg T., Shaw K., Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. — 2006. — V. 333 (7572). — P. 763–764.

Оригинальная статья

С.Н. Зоркин, Т.Н. Гусарова, С.А. Борисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

М-холинолитики в предоперационной подготовке у детей с обструктивными уропатиями

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ М-ХОЛИНОЛИТИКА ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИДА У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ АДАПТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ОПЕРАЦИИ. ПОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИПУЗЫРНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПО РАЗРАБОТАННОЙ В КЛИНИКЕ МЕТОДИКЕ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО СОКРАТИТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У ДЕТЕЙ С КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И РАСШИРИТЬ ВОЗРАСТНОЙ ДИАПАЗОН ПРИМЕНЕНИЯ ДАННОГО ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ОБСТРУКТИВНАЯ УРОПАТИЯ, ОКСИБУТИНИНА ГИДРОХЛОРИД, ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА, ДЕТИ.

62

Контактная информация:

Зоркин Сергей Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий урологическим отделением
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-15-57
Статья поступила 08.09.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Обструктивные уропатии — наиболее распространенная патология в практике детского уролога и нефролога, являющаяся одной из причин развития хронической почечной недостаточности у детей. Это обуславливает необходимость своевременного проведения оперативного пособия. Однако при выборе тактики лечения необходимо помнить, что обструктивные уропатии в 15–50% случаев сопровождаются и поддерживаются различными формами дисфункции мочевого пузыря [1–10]. В связи с этим в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного ухода обязательно должна входить терапия с использованием препаратов, воздействующих на функцию мочевого пузыря (М-холинолитики). При всей сложности патогенеза в окончательном формировании нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, особенно его гиперактивного варианта, наиболее заметно участие парасимпатической нервной системы, поэтому холинолитики еще с конца XIX века относят к базовым средствам лечения. До настоящего времени им нет серьезной альтернативы [11–13].

Среди холинолитиков наилучшим образом себя зарекомендовал оксибутина гидрохлорид (Дриптан, Солвей Фарма).

Очень важно, что этот препарат является единственным препаратом из группы холинолитиков, который разрешен Фармакокомитетом для применения у детей, а применение современных высокоселективных и медленно освобождающихся форм органоспецифичных антихолинэргических препаратов в педиатрической практике еще недостаточно изучено [14–17].

Оксибутина гидрохлорид — это холинолитик, блокирующий М-холинорецепторы парасимпатического отдела нервной системы мочевого пузыря.

S.N. Zorkin, T.N. Gusarova, S.A. Borisova

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

M-cholinolytics in preoperative preparation of children with obstructive uropathies

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE RESULTS OF OXYBUTININ HYDROCHLORIDE M-CHOLINOLYTICS APPLICATION IN CHILDREN WITH DISORDERS OF THE ADAPTIVE URINARY BLADDER FUNCTION AGAINST THE OBSTRUCTIVE UROPATHY DURING THE PREOPERATIVE PREPARATION. IT SHOWS THE EFFICIENCY AND SAFETY OF THE INTRAVESICAL MEDICATION INJECTION, WHICH ALLOWED THE RESEARCHERS TO CUT THE PREOPERATIVE PERIOD IN CHILDREN WITH A COMBINED PATHOLOGY OF THE UPPER URINARY TRACTS AND EXPAND THE AGE RANGE FOR THE APPLICATION OF THE GIVEN MEDICATION.

KEY WORDS: URINARY BLADDER DYSFUNCTIONS, OBSTRUCTIVE UROPATHY, OXYBUTININ HYDROCHLORIDE, PREOPERATIVE PREPARATION, CHILDREN.

Подчеркнем, что препарат одновременно еще и спазмолитик, который, блокируя кальциевые каналы, оказывает прямое действие на мышцу мочевого пузыря.

На фоне приема этого препарата происходит увеличение резервуарной функции мочевого пузыря, нормализуются внутрипузырное давление и тонус детрузора, купируются незаторможенные сокращения, т.е. происходит восстановление уродинамики нижних мочевых путей. Препарат не просто расслабляет детрузор и увеличивает объем мочевого пузыря. Его действие более сложно и проявляется в соответствии с общим суточным биоритмом. Оксibuтинина гидрохлорид восстанавливает профиль мочеиспускания, действует как регулятор ритма мочевыведения; одновременно изменяется и скорость выведения мочи. Его уникальное действие проявляется в нормализации мочеиспускания, восстановлении нормальной зависимости «объем/скорость». Из этого следует, что с помощью данного препарата достигается адекватное детрузорно-сфинктерное равновесие и в фазу наполнения мочевого пузыря, и в фазу его опорожнения.

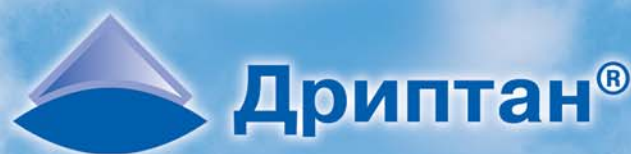
Однако возрастные ограничения (5 лет), невысокая уроселективность препарата и необходимость продолжительных курсов терапии не позволяют в кратчайшие сроки достигнуть положительных результатов для своевременного и успешного проведения оперативного пособия у детей с патологией верхних мочевыводящих путей.

Накопленный положительный опыт лечения пациентов с нарушениями мочеиспускания и недержанием мочи по разработанному в клинике способу, сочетающему внутрипузырное введение Дриптана и электрофорез на область мочевого пузыря (Патент № 2250784 от 27 апреля 2005 г.), а также данные зарубежных авторов позволили провести исследование по определению эффективности данной методики у детей с обструктивными уropатиями и дисфункциями мочевого пузыря в качестве предоперационной подготовки [18–24].

Предлагаемый способ применения оксibuтинина позволяет создавать депо препарата в стенке мочевого пузыря, длительно и прицельно воздействуя на расположенные в ней М-холинорецепторы, а также улучшать гемодинамику детрузора. К преимуществам введения препаратов под воздействием постоянного тока можно отнести и тот факт, что сам постоянный ток обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет улучшения кровообращения и лимфообращения в тканях, находящихся в зоне электрического поля, нормализации физико-химических процессов на уровне клеточного и внеклеточного пространства, стимуляции регионарных факторов иммунологической защиты, что является крайне важным, учитывая процессы ишемии в тканях мочевого пузыря и зачастую сопутствующие воспалительные изменения в его стенке. Введение лекарств с помощью постоянного тока нередко позволяет избежать побочных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов перорально или парентерально. К преимуществам такого метода введения относится также то, что более выраженный эффект можно получить от введения препарата в уменьшенных дозировках.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу было включено 27 детей в возрасте от 1 года до 8 лет с обструктивными уropатиями (у 10 детей — мегауретер, у 6 — пузырно-мочеточниковый рефлюкс III–IV степени и у 11 — пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени) и дисфункцией мочевого пузыря, полу-



«Золотой стандарт»

лечения гиперактивного

мочевого пузыря

у взрослых и детей



Регистрационное удостоверение №014671/01 от 08.09.2006



**SOLVAY
PHARMA**

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

На правах рекламы

чивших курс электрофореза с внутривузырным введением раствора оксибутинина гидрохлорида по разработанной в клинике методике (10–12 сеансов).

Обследование проводилось в соответствии с принятым в клинике алгоритмом (заполнение дневников микций, таблиц оценки акта мочеиспускания, комплексное уродинамическое обследование и цистоскопия) [25]. Эффективность терапии определялась на основании динамики клинических показателей, объективных данных ретроградной цистометрии, цистоскопической картины. Все исследования проводились в стационаре до и после курса терапии.

Клиническая картина до лечения была следующей: наличие императивных позывов отмечено у 19 (70%) детей, императивное недержание мочи днем (от 2 до 9 раз в день до нескольких раз в неделю) — у 15 (55,5%) пациентов, изолированный энурез — у 2 (7,4%) детей, сочетание дневного и ночного недержания мочи — у 8 (29,6%) пациентов, у остальных детей дисфункция мочевого пузыря была выявлена при проведении уродинамического обследования.

По данным проведенного уродинамического обследования у детей были выявлены различные варианты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря: гиперрефлекторный неадаптированный мочевой пузырь ($n = 12$), гиперрефлекторный адаптированный мочевой пузырь ($n = 4$), постуральная дезадаптация детрузора ($n = 7$), норморефлекторный незаторможенный мочевой пузырь ($n = 4$), кроме того, гипертонус детрузора зафиксирован в 81% случаев (22 ребенка).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA 5.0. Различия считались достоверными при значении показателя $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До проводимой терапии количество микций составило в среднем $13,2 \pm 4,03$ (8–22) раз в сутки. Снижение частоты мочеиспусканий происходило уже с первых дней лечения, а сразу после курса их среднее количество в течение дня уменьшилось до $7,1 \pm 1,9$ ($p < 0,05$) (на 53,8% от исходного уровня).

Средний эффективный объем мочевого пузыря по данным ритмов спонтанных мочеиспусканий был значительно меньше соответствующих возрасту значений и составил $50,14 \pm 14,86$ мл, у 9 пациентов средний эффективный объем мочевого пузыря был снижен на 40–60% от возрастной нормы, что свидетельствовало о выраженном нарушении накопительной функции мочевого пузыря. Уже к концу терапии обнаружена существенная тенденция к увеличению резервуарной функции мочевого пузыря, объем которого составил $128,33 \pm 19,3$ мл и сохранялся на достигнутом уровне несколько недель, причем отмечено увеличение количества мочеиспусканий большим объемом.

Таким образом, анализируя полученные результаты данных ритма спонтанных мочеиспусканий, выявлено, что применение оксибутинина по разработанной методике достоверно улучшило накопительную функцию, увеличивая объем мочевого пузыря в 2,4 раза, а частоту мочеиспусканий снижая в 1,8 раза, что привело к ликвидации поллакиурии у большинства пациентов.

В клинической картине также были отмечены значительные позитивные изменения. Императивные позывы фиксировались реже и к концу терапии, беспокоили 5 (18,5%) больных в сравнении с 19 (70%) до лечения. Одновременно было отмечено и уменьшение их интенсивности, что привело к снижению количества эпизодов недержания мочи, у 13 (56,5%) детей этот симптом купи-

Таблица 1. Динамика клинических симптомов до и после проведения лечения с использованием оксибутинина по разработанной методике

Клинические симптомы	До лечения	Через 10–12 сеансов
Число мочеиспусканий	$13,2 \pm 4,03$	$7,1 \pm 1,9^*$
Средний эффективный объем мочевого пузыря (мл)	$50,14 \pm 14,86$	$128,33 \pm 19,3^*$
Число эпизодов императивного недержания мочи	$4,1 \pm 2,9$	$2,1 \pm 1,3^*$
Число эпизодов энуреза (в нед)	$4,1 \pm 2,9$	$1,8 \pm 1,3^*$

Примечание:

* — различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика результатов ретроградной цистометрии до и после проведенного лечения с использованием оксибутинина по разработанной методике

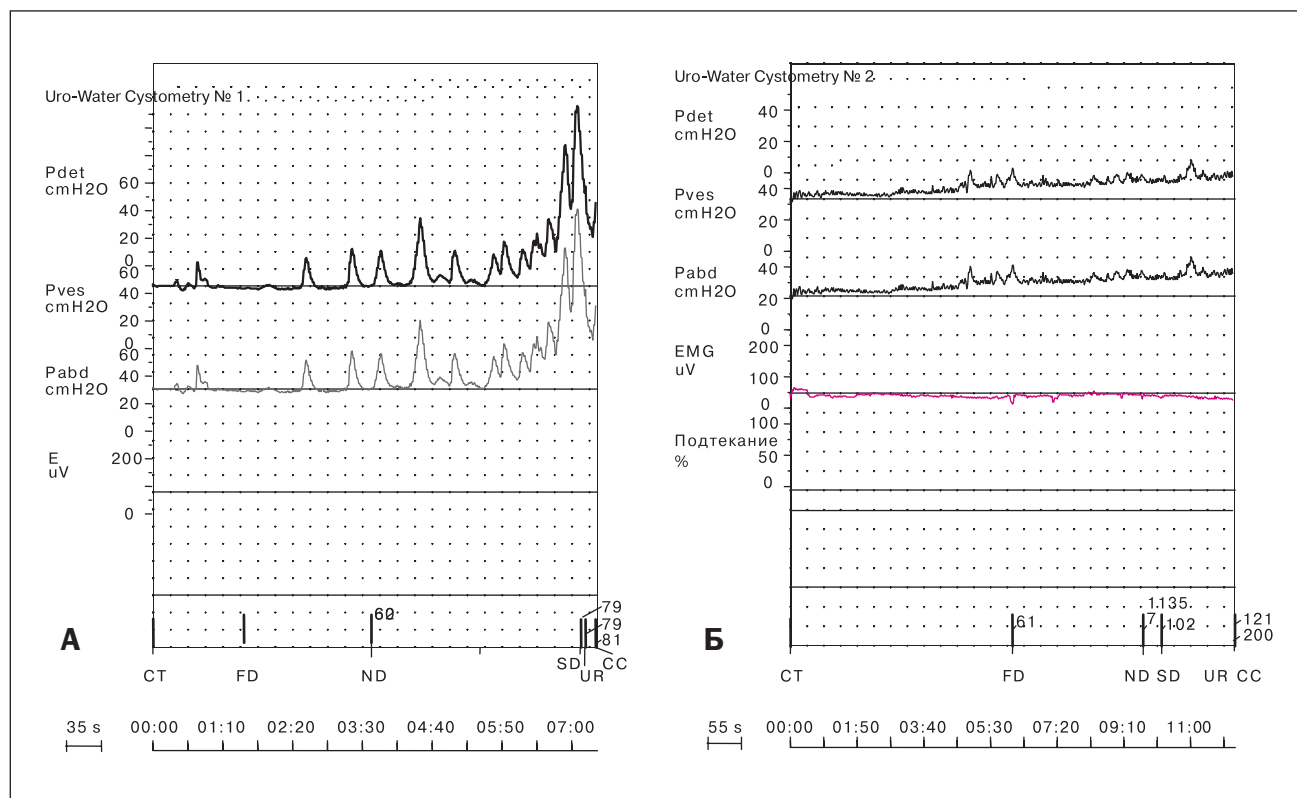
Показатели	До лечения	Через 10–12 сеансов
Цистометрическая емкость ($V_{\max}$), мл	$98,6 \pm 29,4$	$184,5 \pm 20,3^*$
Объем первого позыва (V_1), мл	$32,3 \pm 10,8$	$102,5 \pm 22,1^*$
Эластичность детрузора (мл/см H_2O)	$2,7 \pm 1,9$	$8,4 \pm 2,3^*$

Примечание:

* — различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения ($p < 0,05$);

V — объем.

Рис. Ретроградная цистометрия до лечения (А), сразу после курса терапии (Б)



ровался полностью. Отмечена положительная динамика и в отношении сокращения частоты эпизодов ночного недержания мочи. Динамика основных показателей клинической картины представлена в таблице 1.

При оценке клинической картины по таблице расстройств мочеиспусканий балл до лечения составил $23,1 \pm 4,1$, на фоне проведения курса лечения отмечено снижение до $11,2 \pm 0,9$.

Ретроградная цистометрия проводилась до и сразу после курса терапии и при катмнестическом обследовании через 6 мес. Проведение указанной терапии способствовало нормализации уродинамических показателей (табл.2), характеризующих функцию мочевого пузыря в I-ю фазу микционного цикла (см. рис.).

Уродинамические исследования показали, что под влиянием лечения с использованием раствора оксибутина, произошло увеличение объема мочевого пузыря, причем в большей степени, первого позыва — в 3,2 раза (с 32,3 до 102,5 мл), объем максимальной цистометрической емкости увеличился на 87% и составил $184,5 \pm 20,3$ мл. При этом отмечалось выраженное снижение внутрипузырного давления и тонуса детрузора с $2,7 \pm 1,9$ до $8,4 \pm 2,3$ ($p < 0,05$). После проведенной терапии незаторможенные сокращения не регистрировались у 11 (75%) детей с неадаптированными формами нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, у 5 — объем вводимой жидкости, при котором возникает первое незаторможенное сокращение, увеличился на 48%, а амплитуда последних снизилась в среднем на 10–17 мм водн. ст. При оценке эффективности применения предложенного нами способа при различных формах нейрогенной дисфункции

положительный результат получен у всех пациентов. Воздействие оксибутина на рецепторный аппарат мочевого пузыря, а также его влияние на сосудистое русло мочевого пузыря и снижение гипоксии привели к значительному улучшению накопительной функции мочевого пузыря, что проявилось увеличением его объема на фоне значительного снижения внутрипузырной гипертензии и тонуса детрузора. Это позволило улучшить функциональное состояние мочевого пузыря даже у пациентов с выраженными нарушениями резервуарной функции с дезадаптацией, сопровождающейся внутрипузырной гипертензией и снижением объема мочевого пузыря более 50% от возрастного объема.

По данным УЗИ почек и мочевого пузыря несколько уменьшился показатель толщины стенки мочевого пузыря — до 3,1–2,4 мм (до лечения — от 4 до 12 мм), отмечалось видимое улучшение со стороны контура стенок и структуры детрузора.

Кроме того, было отмечено значительное улучшение течения инфекции мочевыводящих путей — в течение 6 мес после курса лечения обострений болезни не зарегистрировано, а общее снижение количества рецидивов и изменений в анализах мочи в виде лейкоцитурии и бактериурии в течение года составило 83%.

При цистоскопии после проведенного курса лечения (во время эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса) изменений со стороны слизистой мочевого пузыря, обусловленных введением препарата, не было выявлено, была отмечена положительная динамика в виде уменьшения трабекулярности и снижения воспалительных проявлений.

Переносимость проводимой терапии была хорошей, ни у одного из пациентов побочных явлений, связанных с воздействием на М-холинорецепторы других органов, отмечено не было. Таким образом, по окончании довольно короткого для стационара курса лечения (10–12 сеансов) 11 (40,7%) больных отметили полное исчезновение симптомов нарушения мочеиспускания, 13 (48,1%) — улучшение состояния, а 3 (11,1%) — указали на отсутствие изменений. Это позволило значительно сократить сроки предоперационной подготовки больных и провести оперативное лечение обструктивной уропатии с положительным результатом: в анамнезе не отмечалось рецидива рефлюкса или уретерогидронефроза.

Анализируя полученные в ходе обследования данные клинической и уродинамической картины после проведенного курса терапии, можно сказать, что в обеспечении резервной и адаптационной функции мочевого пузыря М-холи-

ноблокаторы играют значимую роль, при этом эффект от их воздействия обусловлен не только блокадой рецепторов стенки мочевого пузыря, но и, по всей видимости, усилением внутриорганного кровотока и метаболических процессов детрузора, что приводит достоверно к более выраженному улучшению накопительной функции мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный в нашей клинике способ лечения, сочетающий внутримышечное введение Дриптана с одновременным проведением электрофореза на область мочевого пузыря, является эффективным способом прицельного воздействия на М-холинорецепторы мочевого пузыря и может применяться в урологических стационарах в качестве предоперационной подготовки у детей с обструктивными уропатиями и дисфункцией мочевого пузыря.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский Е.Л., Пугачев А.Г. Недержание мочи у детей. Пленум правления Российского общества урологов, г. Ярославль: Материалы. — М., 2001. — С. 179–189.
2. Множественные обструкции мочевых путей у детей / Под ред. С.Н. Зоркина. — М: МИА, 2008. — С. 144.
3. Herndon C.D. Changing concepts concerning the management of vesicoureteral reflux // J. Urol. — 2001. — V. 166, № 4. — P. 1439–1443.
4. Shreedar B., Yeung Ch. The Natural history of transient urodynamic abnormality of infancy with high grade Primary Vesicoureteral Reflux: Follow up to early childhood Journal of Pediatric Urology. — 2008. — V. 4. — P. S18–S19.
5. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия. — М.: Печатный город. — 2004. — С. 220.
6. Осипов И.Б., Смирнова Л.П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. — СПб.: Питер, 2001. — С. 96.
7. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. — М.: Медицина. — 1989. — С. 383.
8. Hjalmas K. Is dyscoordinated voiding in children a hereditary disorder? // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1995. — V. 173. — P. 31–35.
9. Madersbacher H. Neurogenic bladder dysfunction // Curr. Opin. Urol. — 1999. — V. 9, № 4. — P. 303–307.
10. Schulman S. Voiding dysfunction in children // Urologic Clinics of North America. — 2004. — V. 31. — Issue 3. — P. 481–490.
11. Сивков А.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 34.
12. Appell R.A. Overactive Bladder in Special Patient Populations // Rev. Urol. — 2003. — V. 5, Suppl. 8. — P. 37–41.
13. Kemal Sarica, Faruk Yagci, Sakip Erturhan, Cihaner Yurtseven. Conservative management of overactive bladder in children: Evaluation of clinical and urodynamic results // Journal of Pediatric Urology. — 2006. — V. 2, Issue 1. — P. 34–39.
14. Abrams P., Freeman R., Anderstrom C., Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder // Br. J. Urol. — 1998. — V. 81. — P. 801–810.
15. Reinberg Y., Crocer J. Theurapeutic efficacy of extended-release oxybutynin, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence // J. Urol. — 2003. — V. 169, № 1. — P. 317–319.
16. Youdim K., Kogan B. Preliminary study of the safety and efficacy of extended release oxybutynin in children // Urology. — 2002. — V. 59, № 3. — P. 428–432.
17. Kinkar M., Bikas M. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities // Journal of Pediatric Urology. — 2008. — V. 4, Issue 2. — P. 118–123.
18. Amark P., Bussman G., Eksborg S. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children // Eur. Urol. — 1998. — V. 34, № 2. — P. 148–153.
19. Lehtoranta K., Tainio H., Lukkari-Lax E., Hakonen T., Tammela T.L.J. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of intravesical formulation of oxybutynin in patients with detrusor overactivity // Scan. J. Urol. Nephrol. — 2002. — V. 36. — P. 18–24.
20. Lose G., Norgaard J.P. Intravesical oxybutynin for treating incontinence resulting from an overactive detrusor // B. J. U. Int. — 2001. — V. 87, № 9. — P. 767–773.
21. Greenfield S.P., Fera M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder // J. Urol. — 1991. — V. 146. — P. 532–534.
22. Kaplinsky R., Greenfield S., Wan J., Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder // J. Urol. — 1996. — V. 156. — P. 753–756.
23. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и urgentное недержание мочи: Пособие для врачей. — СПб., 1999. — С. 48.
24. Atsushi H., Saito M. Treatment with modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children // Journal of Pediatric Urology. — 2007. — V. 3, Issue 6. — P. 438–442.
25. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М.: ТЕРРА, 2001. — С. 96.

Обзор литературы

А.В. Рябцева¹, Д.К. Фомин², С.П. Яцык¹, С.М. Шарков¹, К.С. Абрамов¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² ФГУ Российского научного центра радиологической медицины, Москва

Исторические аспекты изучения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС — ОДНА ИЗ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, КОТОРАЯ ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВНОЙ ПРИЧИНОЙ НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ И РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА. КАК СЛЕДСТВИЕ — ИНФИЦИРОВАНИЕ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ МОЖЕТ ЯВИТЬСЯ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ В ПОСЛЕДУЮЩЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, РЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И НЕИЗБЕЖНО ПРИВОДИТ К ИНВАЛИДИЗАЦИИ. СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА ИМЕЕТ БОЛЬШОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АДЕКВАТНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ИЛИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ. В ДАННОЙ СТАТЬЕ АВТОРЫ ЗНАКОМЯТ С ЭТАПАМИ РАЗВИТИЯ ДИАГНОСТИКИ ЭТОЙ БОЛЕЗНИ, ДАЮТ СРАВНИТЕЛЬНУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ РАЗЛИЧНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС, УРОДИНАМИКА, ДИАГНОСТИКА, ДЕТИ.

67

Контактная информация:

Рябцева Анастасия Владимировна,
аспирант отделения уроandroлогии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 132-31-41
Статья поступила 07.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) — это ретроградный заброс мочи из мочевого пузыря в мочеточники и коллекторную систему почек. Данная болезнь является наиболее распространенной среди урологической патологии детского возраста.

Частота встречаемости ПМР — 1 : 100 новорожденных. Среди детей и подростков пузырно-мочеточниковый рефлюкс встречается в 1% случаев, из них доля билатерального рефлюкса составляет до 50,9% [1].

Уже в начале XIX века ученых интересовал вопрос о возможности обратного поступления мочи из мочевого пузыря в почку. И только в 1883 г. русский ученый В.И. Земблинов в диссертации «К патогенезу восходящего бактериального нефрита» доказал, что возможность обратного поступления мочи из мочевого пузыря в почку существует. Ученый проводил опыты над собаками, вводя гной через уретру в мочевой пузырь, искусственно создавая нарушение уродинамики нижних мочевых путей. Наблюдение над животными проводилось в течение 2–3 недель. Учитывались температура тела, поведение животных. Далее проводилось вскрытие с изучением макро- и микропрепаратов мочевого пузыря и почек. Проанализировав данные своих исследований, В.И. Земблинов пришел к ряду важных выводов:

1) непосредственный обратный переход инфицированной мочи из пузыря в почку существует;

**A.V. Riabtseva¹, D.K. Fomin², S.P. Yatsyk¹,
S.M. Sharikov¹, K.S. Abramov¹**

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

² FSU Russian Scientific Center of the Radiological
Medicine, Moscow

Historical aspects of the vesicoureteral reflux study among children

VESICoureTERAL REFLUX IS ONE OF THE MOST WIDELY SPREAD LOWER URINARY TRACT DISEASES AMONG CHILDREN, WHICH IS THE PRIMARY REASON FOR THE DISTURBED URODYNAMICS AND DEVELOPMENT OF THE CHRONIC PYELONEPHRITIS. AS A CONSEQUENCE, THE CONTAMINATION OF THE URINARY TRACTS MAY BE THE REASON FOR FURTHER DEVELOPMENT OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE, RENAL HYPERTONIA AND MAY INEVITABLY LEAD TO DISABILITY. THE MODERN DIAGNOSTICS OF THE VESICoureTERAL REFLUX IS VERY IMPORTANT FOR THE ADEQUATE CONSERVATIVE AND OPERATIVE TREATMENT. IN THE GIVEN ARTICLE, THE AUTHORS HIGHLIGHT THE DIAGNOSTICS DEVELOPMENT STAGES OF THIS DISEASE AND PROVIDE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DIFFERENT DIAGNOSTIC METHODS.

KEY WORDS: VESICoureTERAL REFLUX, URODYNAMICS, DIAGNOSTICS, CHILDREN.

- 2) обратное поступление мочи в почку является наиболее вероятной причиной пиелонефрита;
- 3) воспаление в почках чаще всего оканчивается образованием рубцов;
- 4) главным агентом воспаления нужно признать бактерии, а не продукты разложения мочи.

В последующие годы этот опыт был несколько раз повторен другими учеными. В 1893 г. М. Pozzi впервые сообщил о том, что наблюдал пузырно-мочеточниковый рефлюкс у человека. Трактовка данного патологического состояния на различных этапах его изучения была неодинаковой. Вначале это состояние рассматривалось как физиологическое, которое ликвидируется в процессе роста организма. Утверждалось, что у новорожденных ПМР встречается довольно часто (если проводить его регистрацию у всех новорожденных). Так, Е. Vumpus (1924), основываясь на анализе 1036 цистограмм, утверждал, что ПМР обнаружен им не только у лиц с болезнями мочевой системы, но и у здоровых людей, в том числе у детей [2]. По мере увеличения количества клинических наблюдений большинство врачей стали рассматривать ПМР как патологическое состояние. Р. Ransley и R. Risdon (1978) при анализе 535 цистограмм, выполненных у новорожденных и детей первого года жизни, не имевших мочевого синдрома, обнаружили ПМР только в 0,5–1% наблюдений. Однако R. Graves и G. Davidoff (1923–1927) установили, что ПМР возникает лишь при наличии обструкции в инфравезикальной области. М. Campbell в книге «Детская урология» (1937) указывает на выявление патологического ПМР у 12% детей. В дальнейшем были выполнены фундаментальные работы (в экспериментальных и клинических условиях), результаты которых свидетельствовали о высокой значимости наличия ПМР в развитии как острого, так и хронического восходящего пиелонефрита [1]. Некоторые клиницисты стали даже утверждать, что этот путь чуть ли не единственный в патогенезе пиелонефрита [2].

Последующие исследования ученых были направлены на изучение причин, приводящих к ретроградному забросу мочи из мочевого пузыря в почку.

Пузырно-мочеточниковый сегмент (ПМС) представляет собой анатомо-физиологический комплекс, состоящий из юкставезикального отдела мочеточника с окружающей его муфтой Вальдейера, интрамурального отдела мочеточника с прилегающей частью стенки мочевого пузыря, подслизистого отдела мочеточника и треугольника Льюто [1, 3]. Эмбриологические исследования указывают на то, что пузырно-мочеточниковый сегмент формируется из тканей, имеющих различное происхождение. Клоака, из которой в последующем образуется мочевой пузырь, дифференцируется из задней части первичной кишки, которая закладывается на ранних стадиях развития зародыша в виде кармана из энтодермы и мезодермы. Мочеточник развивается из мочеточникового зачатка, возникающего на дорсальной стороне протока первичной почки (Вольфова протока) у места его впадения в клоаку. Вольфов проток имеет мезодермальное происхождение. Мочеточник начинает развиваться в конце 5-й недели эмбриогенеза, когда длина зародыша составляет около 5 мм. Мочеточник закладывается как вырост мезонефрального (Вольфова) протока, который растет в краниальном направлении и соединяется с метанефросом (Е. Tanagho, 1971). В результате постепенного укорочения общего мезонефрального протока и его соединения с вентральным сегментом клоаки каудальный конец

мочеточникового выроста постепенно достигает урогенитального синуса. При этом уретеровезикальный угол дифференцируется от клоаки.

На 7-й неделе гестации (длина эмбриона 14–15 мм) мочеточниковый вырост самостоятельно открывается в урогенитальный синус. Ткани мезонефрального (Вольфова) протока образуют мочепузырный треугольник, который непосредственно переходит в мочеточник. В дальнейшем в мезонефральной ткани, из которой формируется мочеточник, возникает мышечная ткань, что определяет дальнейшее формирование треугольника, его мускулатуру, а также функциональные свойства. При этом мышечные структуры появляются в стенке мочеточника на 15–20 неделе внутриутробного развития, а в области устья позже — к 21–22 неделе. У 3–4-месячного плода мышечная оболочка отчетливо выражена в виде значительного количества гладкомышечных клеток, имеющих веретенообразную форму. Между мышечными клетками находится рыхлая соединительная ткань. На 5–6-м месяце внутриутробного развития в мочеточнике обнаруживаются хорошо развитые мышечные клетки, образующие замкнутую оболочку. У 7–9-месячного плода стенка мочеточника имеет все слои [1].

Исследования А.Я. Пытеля, С.А. Баяловой показали, что гладкомышечные структурные стенки мочеточника расположены не как отдельные обособленные слои, а в виде пучков, идущих в различных направлениях. Ход их прерывистый, пересекается в различных отделах мочеточника прослойками соединительной ткани. Гистоморфологические исследования выявили, что направление отдельных гладкомышечных пучков мочеточника напоминает ход пространственных спиралей с различным углом крутизны. Обособленных мышечных слоев, как продольных, так и циркулярных, в стенке мочеточника и других отделов экстрауренальных мочевых путей нет. Мнение исследователей, которые различают мышечные слои в стенке мочеточника, основано на неточной интерпретации гистологической картины различных срезов мочеточника. В них спиралеобразные гладкомышечные пучки мочеточника проходят под разным углом и создают ложное впечатление то продольных, то циркулярных мышечных слоев. С.А. Баялова обнаружила также, что мышечные спирали, начинаясь тонкими тяжами в проксимальных отделах каждой почечной чашечки, идут в толще стенки верхних мочевых путей книзу, в направлении дистального конца мочеточника, постепенно утолщаются и достигают максимальной толщины в его юкставезикальном отделе. Ход мышечных волокон напоминает пространственно удлиненные спирали, которые, сверху вниз, снаружи внутрь и циркулярно охватывая просвет, проходят толщу мочеточника [4].

В норме соотношение между общей массой клеток и массой миофибрилл для гладкой мускулатуры мочеточника — величина строго постоянная. Рост гладкомышечных элементов в связи с этим происходит в результате пролиферации миоцитов, а не за счет их гиперплазии. Мышечный слой стенки мочеточника новорожденного занимает 34% ее толщины и в дальнейшем увеличивается, достигая у взрослого человека 50%. К 5 годам жизни по сравнению с новорожденным это соотношение увеличивается с 30 до 40%. Мочеточник новорожденного и ребенка грудного возраста шире, чем у взрослого, и отличается слабым развитием мышечной ткани. К концу первого года жизни ребенка мочеточники не имеют существенного отличия от мочеточников взрослого.

У плода и новорожденного устье мочеточника, как правило, округлой или овальной формы; в детском возрасте оно может стать щелевидным. Важное значение в возникновении ПМР придают соотношению длины внутрипузырного сегмента и диаметра самого мочеточника. V. Politano (1972) впервые определил это соотношение как 3 : 1. По его мнению, при выполнении любой антирефлюксной операции необходимо восстанавливать это соотношение. Минимальное соотношение в норме 2 : 1, максимальное — 5 : 1. Длина внутрипузырного отдела мочеточника у новорожденного 4–5 мм, к 12 годам она увеличивается до 13 мм. По данным Tanagho E. (1968), у взрослых длина интравезикального отдела мочеточника 1,5–1,7 см, интрамуральная часть, полностью окруженная детрузером, 0,5–0,7 см, подслизистая — около 1 см [5].

В развитии ПМР играет роль и другая анатомическая особенность — величина угла соединения юкставезикального и интрамурального отделов мочеточника, которая с возрастом ребенка меняется. У новорожденных и детей раннего возраста этот угол почти прямой. С возрастом он становится острым.

Интересны данные А.Я. Готлиба, Testut, Rolliche, Mendelson, Tillaux и Disse об анатомическом строении интрамуральной части мочеточника (Д.Д. Мурванидзе и соавт., 1973). Так, Testut и Rolliche считали, что в этом отделе мочеточника имеется специальный сфинктер, а Mendelson сравнивал этот сфинктер по силе со сфинктером уретры. Merkel полагал, что в этой части мочеточника имеется клапан из складки слизистой оболочки. Tillaux допускал существование такого клапана, хотя сам никогда его не обнаруживал. По мнению А.Я. Готлиба, косое направление мочеточника в стенке мочевого пузыря препятствует возникновению ПМР. В то же время J.M. Smellie и D. Edwards (1975), основываясь на результатах гистологических исследований, показали, что сфинктероподобный эффект интравезикальной части мочеточника во многом зависит от сокращения его мышечных волокон, ориентированных в продольном направлении и тесно переплетающихся с мышцами мочевого пузыря.

Мышцы мочевого пузыря, находящиеся под интравезикальной частью мочеточника, в значительной степени определяют косой ход мочеточника и поддерживают его (Hutch J.A. и соавт., 1961; Hunter W.T., 1976). Кроме того, мышечные пучки детрузора, расположенные в заднебоковом направлении, фиксируют мочеточник в терминальном отделе (так называемая петлеобразная мышца). По данным J.A. Hutch и соавт. (1961), эта мышца расположена под прямым углом к терминальному отделу, однако исследования R.T. Woodburne (1964) не подтвердили прямоугольного соотношения и поддерживающей функции мышечных пучков детрузора. В фиксации внутрипузырного сегмента мочеточника участвует также средний циркулярный слой мочевого пузыря (Uhlerhult E., Hunter W.T., 1953). Наиболее важным моментом фиксации мочеточника к мочевому пузырю является то, что он удерживается благодаря прикреплению к слизистой оболочке мочевого пузыря треугольника внизу и к вальдейеровскому влагалищу вверху (Woodburne R.T., 1964; Hunter W.T., 1976).

Постепенное накопление информации о деятельности экстрауретральных мочевых путей требовало ее обобщения и создания теории функционирования. Морфологические исследования мускулатуры мочевых путей, наблюдения в остром опыте на животных, эксперименты с

изолированным препаратом почки и мочеточника послужили основой для объяснений динамической активности этой системы перистальтическими механизмами [6]. Хотя исследования в этом направлении проводили с конца прошлого века, окончательное формирование перистальтической теории произошло в 40–60-е годы нашего столетия, а экспериментальное подтверждение и математическое обоснование она получила в работах S. Boyarsky и его школы в 70-е годы.

В основе перистальтической теории лежит тот факт, что диапазон функционирования нежных гладкомышечных образований экстрауретральных мочевых путей огромен: от 200–300 мл/сут при олигурии до 10–12 л/сут в полиурической стадии острой почечной недостаточности. Теория активных перистальтических сокращений мочевых путей предполагает автоматизм их координированной сократительной деятельности. Он, в свою очередь, подобно автоматизму сердечной мышцы, нуждается в существовании водителя ритма (пейсмекера) и проводящих путей. При визуальном наблюдении уродинамических процессов на рентгенокинематограммах и под контролем рентгенотелевидения сторонники этой теории (R. Wendel, L. King и др.) приписывают роль водителя ритма верхней почечной чашечке, без предварительного сокращения которой якобы не осуществляется ни один цикл транспорта мочи из почки в мочевой пузырь.

Однако проводившиеся неоднократно детальные морфологические исследования чашечно-лоханочной системы, включавшие использование световой, электронной, люминесцентной микроскопии и многочисленные специальные морфологические методы, не смогли выявить достоверных признаков наличия в этой зоне ганглионарных клеток и проводящих путей. Еще одним фактом, свидетельствующим против существования пейсмекера, является сохранение уродинамических процессов после выполнения резекции верхнего сегмента почки с удалением чашечки до лоханки (F. Kiil. и соавт. 1957).

Цистоидная теория, предложенная F. Fuchs (1931), основана на анализе данных рентгенологических исследований. Она получила наибольшее развитие в 40–60-е годы с началом широкого распространения рентгенокинематографии, а затем рентгенотелевидения. Согласно теории Fuchs, общим принципом организации динамики верхних мочевых путей являются детрузорно-сфинктерные взаимодействия. При этом в структуре мочеточника следует выделять определенные секции (цистоиды), каждая из которых выполняет роль детрузора и ограничена динамическими сфинктерами.

Концепция Fuchs во многом не согласовывалась с морфологическими особенностями мочевых путей: мышечный слой лоханки значительно более тонкий, нежели соответствующие структуры чашечек и мочеточника. Кроме того, на всем протяжении мочеточника не обнаружено никаких сфинктерных образований. Переход мышечных слоев из лоханки в мочеточник осуществляется плавно и незаметно, без каких-либо мышечных утолщений.

P. Narath (1951) с точки зрения цистоидной теории на основании результатов рентгеновских исследований пришел к выводу, что «из-за повышения давления в лоханке мочеточник значительно расширяется для того, чтобы поместить количество мочи, которое нагнетается в него». Характеризуя динамику почечной лоханки и, в частности, особенности ее функциональных взаимоотношений с мочеточником, Narath писал: «Истинная лоханка заполняется до тех пор, пока не будет достигнут опти-

мальный уровень заполнения. Затем она должна опорожниться в мочеточник. Для того чтобы это осуществилось, уретеропельвическое соединение открывается, все сфинктеры чашечно-лоханочного соединения закрываются, и только затем происходит сокращение настоящей лоханки. Обратный ход мочи в чашечки невозможен при сокращении лоханки, прогоняющей мочу в мочеточник. После завершения опорожнения настоящей лоханки уретеропельвическое соединение закрывается прежде, чем в мочеточнике возникает дальнейшее действие мочеточниковой колонны».

Исследования F. Kiil (1957) подтвердили существующие данные о том, что в лоханке не наблюдается значительных колебаний гидродинамического давления. Он пришел к выводу, что почечная лоханка не обладает функцией активного нагнетающего устройства и что этот участок верхних мочевых путей является наиболее стабильным в отношении колебаний гидродинамического давления. F. Kiil писал: «...только моча, находящаяся дистальнее уровня преграды, переправляется в дистальном направлении с помощью перистальтической волны. Ни в одном случае моча не выталкивается прямо из почечной лоханки без образования мочеточникового конуса». Т.е. часть мочи, направляемая посредством перистальтической волны, является главным образом содержимым мочеточникового конуса в предыдущей фазе покоя. В мочеточниковом сегменте мочевых путей уродинамика осуществляется по принципу равномерно распространяющейся перистальтической волны без каких-либо задержек в участке гипотетических функциональных сфинктеров. Так было объяснено низкое давление в почечной лоханке по сравнению с остальными отделами верхних мочевых путей и дано толкование причин небольшой амплитуды внутрилоханочного давления при наполнении и опорожнении. Эта концепция подчеркивала своеобразную барьерную функцию лоханочного отдела верхних мочевых путей, который своим постоянно низким давлением обеспечивал стабильное функционирование почечных чашечек и канальцев.

Дальнейшее развитие идеи F. Kiil получили в исследованиях С.А. Бакунца (1970), который предположил наличие водителя ритма (пейсмейкера) мочеточника именно в зоне лоханочно-мочеточникового конуса. Данная точка зрения сегодня также не выдерживает критики, поскольку биоэлектрическая активность лоханки и ее отчетливая динамическая деятельность уже доказаны и не вызывают сомнений.

Таким образом, ни перистальтическая, ни цистоидная теории уродинамики не объясняют всесторонне, полно и объективно механизмы транспорта мочи по экстрауретеральным мочевым путям. Хотя и та и другая теории внесли определенный вклад в развитие науки. Описанные теории уродинамики существуют и по сей день. Они находят сторонников, которые приводят различные доводы за и против каждой из них.

Транспорт мочи по экстрауретеральным мочевым путям осуществляется порциями. Так, в условиях относительно малого количества продуцируемой мочи мочеточник имеет чаще всего три функциональные секции. Увеличение диуреза, определяемое потребностями гомеостаза, изменяет эти соотношения: функциональной единицей становятся лоханка и верхняя треть мочеточника, а при полиурии мочеточник теряет сужение и наполняется мочой на всем протяжении. Его отделы необходимо рассматривать не как морфологические единицы органа, а

как составные части единой динамической мобильной функциональной системы, которая обеспечивает порционный транспорт мочи. Объем каждой порции способен меняться в зависимости от потребностей организма и в первую очередь от диуреза [7].

Объяснением отсутствия ретроградного тока мочи из пузыря в мочеточник интересовались еще в древности арабские ученые. Они представляли строение пузырно-мочеточникового сегмента как односторонний створчатый клапан, пропускающий мочу только из мочеточника в мочевой пузырь. В XIX в. многие морфологи, физиологи и клиницисты считали, что в интрамуральном отделе мочеточника имеется специальный сфинктер — клапан из складки слизистой. В последующем было установлено, что обратному току мочи из мочевого пузыря в мочеточник препятствует косое направление мочеточника в стенке мочевого пузыря. Данные гистологических исследований последних лет показали, что эффект сфинктера в этой зоне может быть обусловлен сокращением продольно ориентированных гладкомышечных волокон интрамурального отдела мочеточника.

Все мышечные волокна терминального отдела мочеточника непрерывно переходят в основание мочевого пузыря — треугольник. Основная масса мышечных пучков направляется в межмочеточниковую область, формируя межмочеточниковую складку (связку Мерсье), из которой образуется основание мочепузырного треугольника Льео, обращенное кверху. Продольные гладкомышечные пучки мочеточника в его терминальном отделе совершают двойной перекрест — передний и задний. Передние мышечные волокна в области устья расходятся в стороны, образуя медиальную и латеральную ножки устья, продолжают затем в межмочеточниковую складку, треугольник и, расходясь веерообразно, соединяются у семенного бугорка и внутреннего отверстия уретры. Глубокие мышечные волокна мочеточника непосредственно продолжают в мочепузырный треугольник Льео и образуют тригональную мышцу Белла.

В 1812 г. W. Waldeyer отметил, что околопузырный отдел мочеточника окружает мышечная муфта (Вальдейера) из поверхностных слоев мускулатуры мочевого пузыря. Продолжаясь вверх на 3–4 см юкставезикальной части мочеточника, она сливается с его мускулатурой. Дистально она окружает интрамуральную часть мочеточника и, начиная с подслизистой части, волокна оболочки Вальдейера веерообразно расходятся наподобие мышечных волокон мочеточника и сливаются с ними.

В 1983 г. D. Beurton установил, что оболочка Вальдейера состоит из двух слоев — глубокого и поверхностного. Глубокий слой образован из мышечных пучков, окружающих юкставезикальный, интрамуральный и подслизистый отделы мочеточника. Проксимально пучки этой части оболочки Вальдейера сливаются с мускулатурой тазового отдела мочеточника, а дистально продолжают в пузырь, принимая участие в формировании глубокого треугольника мочевого пузыря. Поверхностный слой оболочки Вальдейера дифференцируется из детрузора и фиксируется на 2–3 см выше глубокого слоя на адвентиции юкставезикального отдела мочеточника. Оболочка Вальдейера является частью мускулатуры юкставезикального отдела мочеточника, в дистальном отделе она служит фиксатором мочеточника и связующим звеном между мочеточником и детрузором.

Наиболее важным в фиксации внутрипузырного отдела мочеточника в стенке пузыря является его прикрепление

к оболочке Вальдейера проксимально и к мочепузырному треугольнику дистально. Мышечные и соединительнотканые структуры, образующие тоннель вокруг интрамурального отдела мочеточника, не оканчиваются в области мочеточникового устья, а продолжают в глубокий слой мочепузырного треугольника Лъето.

В зоне мочеточниково-пузырного сегмента Ю.А. Пытель (1960), а впоследствии В.В. Куприянов и сотрудники (1970) описали кавернозоподобные образования, которые при наполнении кровью сдавливают интрамуральный отдел мочеточника и препятствуют обратному току мочи из мочевого пузыря при мочеиспускании. Эти образования непосредственно связаны с замыкательным аппаратом шейки мочевого пузыря.

Морфологические исследования 80-х годов прошлого столетия позволили открыть анатомическую структуру, относящуюся к мочеточниково-пузырному сегменту (Ю.А. Пытель, А.З. Винаров, В.Я. Бочаров, 1990). На 1–2 см проксимальнее мочеточникового устья были обнаружены волокна детрузора, которые пластом шириной 6–8 мм и толщиной 1,5–2 мм в виде арки располагались над подслизистым отделом мочеточника. По обе стороны от него эта мышца, которую называли мышцей, прижимающей мочеточник, соединялась с мускулатурой мочевого пузыря.

Деятельность всех образований мочеточниково-пузырного сегмента и мочевого пузыря направлена на максимально свободный транспорт мочи из мочеточников и предотвращение рефлюкса [4].

Существующие точки зрения на причины возникновения и механизм развития ПМР достаточно противоречивы. На основании результатов исследования Н.А. Лопаткина и сотрудников механизм антирефлюксной защиты можно схематически представить следующим образом. Устье мочеточника — это своеобразный клапан, в котором передняя стенка интрамурального отдела, практически лишенная мышечных волокон, при постепенном повышении внутрипузырного давления прижимается к задней мышечной стенке, что препятствует регургитации мочи при мочеиспускании. Этот антирефлюксный механизм координируется с помощью нейрорефлекторных и нейрогуморальных факторов регуляции активности всех морфофункциональных составляющих ПМС. Ряд авторов (Williams D., Eckstein H.B., 1965; Elbadawi A., 1972; Politano V.A., 1972; Politano V.A., Leadbetter W.E., 1972; Cohen S.J., 1975; Williams D.J., 1976; Haurly P., 1983) выделяют некоторые анатомические особенности пузырно-мочеточникового сегмента, играющие роль в создании антирефлюксной защиты: состояние мышц, формирующих дно ПМС (они обеспечивают косое прохождение мочеточника внутри стенки мочевого пузыря); состояние устьев мочеточников; состояние их вальдейерова влагаллища (его соотношение с мочеточником и средним циркулярным мышечным слоем мочевого пузыря); особенность прикрепления внутрипузырного сегмента мочеточника.

Все существующие теории, объясняющие несостоятельность ПМС в осуществлении антирефлюксного механизма можно разделить на три основные группы. Теории первой группы основываются на результатах исследований, согласно которым, главной причиной пузырно-мочеточникового рефлюкса является порок развития пузырно-мочеточникового сегмента. Сторонники теорий второй группы считают пузырно-мочеточниковый рефлюкс следствием воспалительного процесса с последую-

щей фибропластической трансформацией ПМС. Третью группу составляют теории, авторы которых придерживаются точки зрения, согласно которой ПМР возникает в результате нарушения формирования нервного аппарата мочеточников. Любая из этих теорий рассматривает лишь одну сторону возникновения ПМР.

Порок развития мышечной стенки мочеточника и ПМС обнаруживают у 50–60% больных с ПМР [2]. Степень выраженности порока может быть разной — от недоразвития отдельных слоев мышечной стенки до ее тотального дефекта. Морфологическим проявлением нарушения формирования гладкомышечных элементов служит как изменение агрегации их в направленные мышечные пучки, так и нарушение внутриклеточной организации лейомиоцитов. В нормально развитых гладкомышечных клетках отмечаются значительное преобладание тонких миофиламентов над толстыми и относительно небольшое количество промежуточных филаментов, которые, образуя непрерывную систему, оканчиваются на плотных тельцах, прикрепленных к плазматической мембране. Кроме того, внутриклеточные органеллы и включения локализируются преимущественно перинуклеарно и выражены достаточно хорошо. Наконец, цистерны эндоплазматического ретикула в гладкомышечных клетках плотно контактируют с рядами мелких пузырьков (кавеол), расположенных непосредственно под плазматической мембраной. Кавеолы обычно хорошо выражены и осуществляют передачу импульса, вызывающего сокращение гладкомышечной клетки.

У большого числа больных обнаружить морфологические изменения ПМС очень трудно, т.к. они камуфлируются последствиями хронического воспаления в области пузырно-мочеточникового сегмента. Длительно существующее воспаление закономерно приводит к разрастанию соединительной ткани, в которой преобладают коллагеновые волокна при относительной недостаточности эластических. В результате этого значительно снижается способность пузырно-мочеточникового сегмента, как и любого другого полого органа, восстанавливать первоначальную форму после периодически возникающего растяжения. Нарушение взаимоотношений элементов ПМС, возникающее при хроническом воспалении, приводит к его дисфункции. При распространении воспалительного инфильтрата на интрамуральный отдел мочеточника, который в норме полностью окружен мышцами пузыря, деятельность этих мышц нарушается, в результате чего создаются условия для развития ПМР. Воспаление, длительно существующее в подслизистой части мочеточника, прикрытой только слизистой оболочкой мочевого пузыря, приводит к тому, что устье мочеточника теряет эластичность. При хроническом воспалении, которое приводит к склерозу вальдейерова пространства, подвижность мочеточника снижается, что является еще одним фактором, способствующим развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса. Кроме того, склероз вальдейерова пространства обуславливает уменьшение длины интрамурального отдела мочеточника [1].

По мнению П.К. Яцык, И.Н. Потапова, наиболее частыми причинами ПМР являются врожденные или приобретенные морфологические изменения ПМС. И.Н. Потапов выделяет несколько разновидностей врожденных аномалий пузырно-мочеточникового сегмента: эпителиальную гипоплазию, гипоплазию и аплазию мышечной оболочки, нейромышечную дисплазию, коллагеново-фиброзную

гипертрофию, фиброэпителиальную дисэмбриоплазию, клапан пузырно-мочеточникового сегмента, расщепление (разделение мочеточника в области ПМС на 2 или 3 истинных канала), дивертикул, уретероцеле, эктопия устьев мочеточников. Отмечаются аномалии развития сосудов стенки ПМС: ангиоматозный мочеточник (стенка мочеточника, имеющего, как правило, нормальный просвет, представлена коллагеновой соединительной тканью с многочисленными растянутыми кровью капиллярами и венулами; мышечные элементы обычно отсутствуют, иногда встречаются в небольшом количестве: гиперэластоз собственной пластинки слизистой оболочки); кавернозная гемангиома (сосудистое образование, локализуемое в одной из оболочек стенки ПМС).

Врожденные аномалии развития мочеточниково-пузырного сегмента нередко сочетаются с приобретенными патологическими процессами [6, 8].

В связи с разночтением существующих классификаций ПМР, значительно затрудняющим не только выбор вида терапии, но и оценку результатов проводимого оперативного и консервативного лечения, Международный комитет по изучению ПМР у детей, в состав которого входят представители многих урологических клиник Америки и Западной Европы, рекомендовал стандартизованную рабочую схему для всех лечебных учреждений. Цель ее использования — дать однозначную оценку цистографических данных как при выборе вида терапии, так и при оценке результатов проводимого оперативного или консервативного лечения. По существу, в основу данной схемы положен принцип классификации R.E. Heikel и K.V. Parkkulainen (1966): I степень — ПМР, который ограничивается мочеточником без его расширения; II — ПМР достигает лоханки и чашечно-лоханочной системы без их дилатации; III — ПМР в дилатированный мочеточник и чашечно-лоханочную систему; IV степень — массивный ПМР в значительно расширенный мочеточник и чашечно-лоханочную систему.

Представленная рабочая схема страдает такими же недостатками, как и все другие классификации: субъективизм в оценке степени ПМР, отсутствие количественной оценки нарушения функции почки, мочеточника и нижних мочевых путей. Между тем в практической медицине хорошо известно, что степень выраженности ПМР часто не соответствует степени нарушения функции почки. Мы не раз убеждались в том, что при минимально выраженной дилатации мочеточника и чашечно-лоханочной системы могут определяться значительные нарушения функции почки и, наоборот, при достаточно выраженной дилатации степень нарушения функции почки может быть незначительной [6, 8].

В дальнейшем различными авторами были предложены классификации пузырно-мочеточникового рефлюкса на основании цистоскопической картины, клиренса рентгенконтрастного вещества при экскреторной урографии, а также были отображены многие другие факторы, такие как патогенез, осложнения пузырно-мочеточникового рефлюкса, клинические особенности течения болезни, степень дилатации мочеточника, функция устьев мочеточника. Но и эти классификации не отвечали нужным требованиям и не нашли широкого применения в практическом здравоохранении.

Большинство авторов считают, что пузырно-мочеточниковый рефлюкс не имеет четких патогномоничных симптомов. Основное проявление этой патологии — инфекция мочевыводящих путей.

По данным различных авторов, рефлюкс в 30–60% случаев является причиной хронического пиелонефрита, так как нарушение оттока из верхних мочевых путей в результате рефлюкса создает благоприятные условия прогрессирования микробно-воспалительного процесса. При наличии инфекции рубцы в почках образуются у 13% девочек и у 5% мальчиков (Hanson L., 1982). Пиелонефритические рубцы, в свою очередь, являются причиной артериальной гипертензии у детей в 11% наблюдений, причем гипертензия у таких больных чаще всего тяжелая (Still J., Cottom D., 1967). Хотя гипертензия возникает преимущественно при двустороннем формировании рубцов, однако может наблюдаться и при одностороннем поражении (Scott J., 1984). Нефросклероз является также одной из серьезных причин конечной стадии почечной недостаточности у детей и может потребовать специфического претрансплантационного лечения, особенно при сочетании с рефлюксом [6, 8].

Частота пиелонефрита в последние годы имеет тенденцию к росту, особенно у детей раннего возраста. Следовательно, при первом же выявлении у детей инфекции мочевых путей необходимо провести обследование (Tanagho E., 1976).

Своевременная диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса до настоящего времени имеет большое значение для проведения адекватного консервативного или оперативного лечения.

Ультразвуковой метод исследования почек имеет широкое применение. Он безопасен, неинвазивен; является скрининг-методом в диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса. Этот метод применяется с целью ориентировочного определения степени расширения чашечно-лоханочной системы, размеров почек, толщины их паренхимы, вариантов их деформаций. В постмикционном исследовании проводят сравнительную оценку результатов с данными, полученными на полном мочевом пузыре. Признаками рефлюкса считают положительный градиент дилатации чашечно-лоханочной системы почки после мочеиспускания. Кроме того, после микции исследуют мочевой пузырь для определения наличия остаточной мочи, что может служить косвенным признаком интравезикальной обструкции [3]. Такие косвенные признаки, как увеличение размера и экзогенности почки, часто позволяют выявить пиелонефрит, но не позволяют достоверно судить о наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса [6].

Исключительно большую роль в диагностике ПМР сыграло широкое внедрение в урологическую практику рентгенологических методов исследования. Впервые на фотопластинке тень почечного конкремента была получена после 12-минутного облучения рентгеновыми лучами поясничной области больного. Это было всего только год спустя после открытия В.К. Рентгеном X-лучей (Guyp, 1896; Macintyre, 1897). Годом позже Tuffier (1897) удалось запечатлеть на фотопластинке тень мочеточника, в который был введен катетер с проволокой. В это время клиническая рентгенология делала свои первые шаги, и на протяжении ближайших лет в урологической практике применялся единственный тогда рентгенодиагностический метод — обзорный снимок. В отечественной литературе первые сообщения о рентгенодиагностике почечнокаменной болезни были сделаны в 1899 г. А.Н. Гагманом и в 1905 г. Н.С. Перешивкиным.

Огромным достижением явилось открытие Voelcker и Lichtenberg в 1906 г. ретроградной пиелографии. В 1911 г.

на XI съезде российских хирургов в Москве Н.С. Перешивкиным на основании опыта клиники С.П. Федорова был сделан доклад о пиелографии, после чего этот метод стал шире применяться и в нашей стране.

Ретроградная пиелография позволила впервые изучить в клинике чашечно-лоханочную систему и мочеточники с их многочисленными вариациями в норме и патологии. Поскольку контрастное вещество, вводимое в почечную лоханку, заполняло также мочеточник, представилась возможность одновременно получить тень мочеточника — уретерограмму. В 1902 г. Wittek впервые произвел снимок мочевого пузыря по заполнению его воздухом и обнаружил тень конкремента, а в 1904 г. Wulff и Schonberg удалось получить цистограмму, наполнив мочевого пузыря эмульсией висмута.

В 1911 г. Lichtenberg и Dietlen предложили заполнять почечную лоханку не жидким, а газообразным веществом — в силу слабого поглощения лучей. Этот метод получил название пневмопиелографии. В 1921 г. Rosenstein и одновременно с ним Carelli и Sordelli предложили с целью лучшего изображения на рентгенограмме контуров почек вводить в околопочечную жировую клетчатку воздух. Этот способ получил название радиогрaфии почечного ложа, или пневморена.

Binz и Rath (1928), работая над получением синтетического органического препарата, обладающего бактерицидным действием на стрептококковую инфекцию, открыли соединение йода с пиридиновым кольцом, назвав этот препарат *selektan-neutral*. Lichtuitz (1929), используя *selektan-neutral* для холецистографии, неожиданно получил на рентгенограмме вместо изображения желчного пузыря картину почечных лоханок и чашечек. Так родилась экскреторная урография. Поскольку *selektan-neutral* все же обладал некоторым токсическим действием, Swick (1929), Binz и Rath предприняли дальнейшие исследования по изысканию нового, лучшего препарата. В итоге был синтезирован уроселектан-А, впервые в 1929 г. испытанный в клинике Лихтенберга с положительным результатом. В Советском Союзе первая экскреторная урография при помощи уроселектана-А была выполнена в том же 1929 г. в клинике С.П. Федорова. Было установлено, что уроселектан-А выделяется нормальными почками в 5% концентрации, вполне достаточной для того, чтобы выявить на рентгенограмме тени мочевых путей необходимой плотности. Дальнейшие работы Swick и Binz над усовершенствованием уроселектана-А закончились открытием нового препарата, названного в Европе уроселектаном-В, а в США — неоіорах.

Уже в 1934 г. проблема экскреторной урографии всесторонне рассматривалась на Всероссийской конференции урологов (Я.Г. Готлиб, А.Б. Топчан и В.И. Воробцов, А.П. Фрумкин, Л.И. Дунаевский и др.).

По данным внутривенной урографии можно судить о выделительной функции почек, состоянии чашечно-лоханочной системы почек и анатомических изменениях мочеточника и мочевого пузыря. При проведении экскреторной урографии более чем у одной трети больных выявлены нарушения пассажа мочи по мочевым путям. Также при ПМР можно выявить уменьшение размеров почек на стороне поражения, можно оценить выраженность и характер поражения почечной паренхимы: сплюснутость папилл, деформацию формы чашечек, неровность контуров почек на их выпуклой поверхности, что является проявлением хронических воспалительных

и склеротических процессов. У части пациентов констатирована гипотония мочеточника на стороне поражения [3]. Указанные изменения не являются специфическими признаками данной патологии. А у детей с небольшой степенью пузырно-мочеточникового рефлюкса изменений может не быть вовсе [6].

Первое сообщение о применении рентгеноскопии в диагностике почечных болезней принадлежит С.Г. Григорьеву (1912). В 1918 г. Magnes представил результат своих первых наблюдений над просвечиванием за рентгеновским экраном лоханки, наполненной контрастной жидкостью. В последующем этот метод, названный пиелоскопией, был всесторонне разработан Bachrach и Hitzenberg (1921) и внедрен в практику. Благодаря пиелоскопии представилась возможность наблюдать динамику опорожнения лоханки и ее чашечек, оценивать состояние их тонуса, определять степень мочевого стаза и т.д. (С.Г. Симонсон и С.Н. Лисовская, 1929). Многократное увеличение ясности рентгеновского изображения на экране позволило шире использовать пиелоскопию в урологической практике.

Выдающимся достижением урологической рентгенодиагностики явилось открытие в 1929 г. Dos Santos аортографии. Этот метод, не получивший вначале распространения, стал быстро внедряться в урологическую практику лишь после того, как для ангиографии были предложены двух- и особенно трехатомные рентгеноконтрастные препараты и была детально разработана техника транслюмбальной и трансфеморальной почечной ангиографии (Н.А. Лопаткин, 1961). Благодаря этому методу удалось достичь больших успехов в рентгенодиагностике многих болезней, например раннего распознавания поражений почечных сосудов, ренальной гипертензии и др.

Столь же широкое применение находит уротомография (Wilhelm, 1943; Andersen, 1948) и урокимография (Holland, Sack, Wiillenweber, 1935), особенно в распознавании болезней почек и верхних мочевых путей, а также склеротических изменений паренхимы почек, обусловленных пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

В 60–70-е годы прошлого столетия появились такие рентгенодиагностические методы, как антеградная чрескожная пиелография (А.Я. Пытель, 1956; Ainsworth, Vest, 1951), венокавография (Farinas, 1947; O'Loughlin, 1947), тазовая флебография (Г.И. Мглоблишвили, 1959; De la Repe, 1946; Amselem, 1950), лимфография органов таза и забрюшинного пространства (Kinmoth, 1952). В комплексе с общеклинической картиной болезни они позволяют во многом решить вопросы лечебной тактики, выбрать наиболее оптимальный вид оперативного пособия. Решающим исследованием при постановке диагноза пузырно-мочеточникового рефлюкса является цистография. Это исследование позволяет уточнить характер рефлюкса, сторону поражения, выявить степень дилатации мочеточников и мочевых полостей. Рентгеновская картина при цистографии может быть различной, пузырно-мочеточниковый рефлюкс может носить интермиттирующий характер, поэтому при исследовании важным является наблюдение за периодом наполнения мочевого пузыря, во время мочеиспускания и после его окончания [1]. Однако этот метод исследования не дает представления об интенсивности пузырно-мочеточникового рефлюкса и его продолжительности.

При цистоскопическом исследовании оценивают состояние слизистой оболочки, характер и преимущественно локализацию воспалительного процесса, наличие трабе-

кулярности слизистой оболочки. Особенно важным является оценка устьев мочеточника, их конфигурации, месторасположения, зияния устьев, их смыкания и перистальтики, а также длины интрамурального отдела мочеточника (наличие или отсутствие его явного укорочения).

Высоко информативны в диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса радионуклидные методы. Статическая нефросцинтиграфия с димеркаптоянтарной кислотой (ДМСА) более информативна для идентификации почечных дефектов коркового вещества, которые сопровождают пиелонефрит [9]. Этот радиофармакологический препарат длительно фиксируется лишь в проксимальных почечных канальцах соответственно активности их метаболизма. Указанная особенность позволяет визуализировать почечную паренхиму без наложения элементов собирательной системы. Преимуществом статической нефросцинтиграфии является возможность количественной оценки структуры и функции почки [9, 10].

Метод радиоизотопной цистографии внедрен в практику Winter в 1959 году. Он дает возможность измерять количество остаточной мочи, объем мочевого пузыря, определять наполнение мочевого пузыря, при котором возникает рефлюкс, и выявить количество мочи, которое при рефлюксе попадает в мочеточник и лоханку [11]. Метод позволяет также измерять давление в мочевом пузыре во время мочеиспускания. На основании полученных данных можно предсказать, какая из форм пузырно-мочеточникового рефлюкса может подвергнуться консервативному лечению, а в каких случаях от консервативного лечения нельзя ждать положительных результатов

[10]. Этот метод можно применять при первом подозрении на наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, а также повторно для контроля результатов лечения. Существует две формы радиоизотопной цистографии — прямая и непрямая [1].

При проведении не прямой (внутривенной) радионуклидной цистографии применяют фармпрепарат ^{99m}Tc -МАГ-3. Вначале проводят динамическую нефросцинтиграфию, в результате чего можно получить информацию о секреторной и экскреторной функции почек. После полного опорожнения верхних мочевых путей от метки начинают запись изображений мочевого пузыря до начала микции, во время микции и после нее. Поэтому даже непродолжительный пузырно-мочеточниковый рефлюкс не будет пропущен в отличие от рентгеновской цистографии [11]. Этот метод отличается простотой и атравматичностью, отсутствием побочных реакций, высокой информативностью, возможностью проведения автоматизированного математического анализа [12].

Таким образом, в настоящее время для диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса целесообразно применить комплекс инструментальных исследований: ультразвуковое исследование, цистографию и/или нефросцинтиграфию. Необходимо отметить, что при диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса радионуклидные методы исследования не нашли широкого распространения. В то же время они обладают большим потенциалом для диагностики и определения точных критериев выбора наиболее адекватной тактики лечения данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей / Под ред. П.К. Яцыка, В. Звара. — М.: Медицина, 1990. — С. 184.
2. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. — М.: Медицина, 1990. — С. 208.
3. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Москалева Н.Г. Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. — М.: Медицина, 2004. — С. 136.
4. Пытель Ю.А., Борисов В.В., Смирнов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. — М.: Высшая школа, 1992. — С. 288.
5. Politano V.A. Uterovesical junction // J. Urol. — 1972. — V. 107, № 2. — P. 239–242.
6. Яцык С.П. Иммунологическая и радиоизотопная оценка состояния почек и мочевых путей при обструктивных уропатиях у детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005.
7. Шмиткова Е.В. Современные аспекты уродинамики верхних мочевых путей. Методы исследования мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2005.
8. Яцык С.П. и др. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. — М.: МИА, 2007. — С. 176.
9. Bhatnagar V., Mitra D.K., Agarwala S. et al. The role of DMSA scans in evaluation of the correlation between urinary tract infection, vesicoureteric reflux, and renal scarring // *Pediatr. Surg. Int.* — 2002. — V. 18, № 2–3. — P. 128–134.
10. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Дворяковский И.В. и др. Сравнительная оценка результатов доплерографического исследования сосудов почек и статической реносцинтиграфии с ^{99m}Tc -ДМЯК у детей с обструктивными уропатиями // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2005. — № 6. — С. 44–52.
11. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепаева Т.Л. и др. Клиническая значимость определения количественных показателей не прямой радионуклидной цистографии // *Детская рентгенология.* — 2008. — № 4. — С. 108–113.
12. Mergueria P.A., Jamal M.A., Agarwal S.K. et al. Utility of SPECT DMSA renal scanning in the evaluation of children with primary vesicoureteral reflux // *Urology.* — 1999. — V. 53, № 5. — P. 1024–1028.

В практику педиатра

Е.С. Кешишян, Г.Ю. Семина

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Жаропонижающая терапия у детей до 1 года

В СТАТЬЕ ДЕМОНИСТРИРУЕТСЯ НЕОБХОДИМОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ У ДЕТЕЙ ТОЛЬКО ПО СТРОГИМ ПОКАЗАНИЯМ. КРОМЕ ТОГО, АВТОРЫ ПОДЧЕРКИВАЮТ, ЧТО ТАКТИКА ВРАЧА ДОЛЖНА БЫТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ЛИХОРАДКИ. ПЕДИАТРАМ ОСОБЕННО ВАЖНО ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА РУКОВОДСТВОВАТЬСЯ НЕ ТОЛЬКО ДАННЫМИ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ, НО И БЕЗОПАСНОСТИ НАЗНАЧАЕМОГО ПРЕПАРАТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛИХОРАДКА, ТИПЫ ЛИХОРАДКИ, ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Кешишян Елена Соломоновна,
доктор медицинских наук, профессор,
врач высшей категории,
руководитель отдела патологии
и физиологии новорожденных детей
и Центра коррекции развития детей
раннего возраста ФГУ МНИИ педиатрии
и детской хирургии Росмедтехнологий
Адрес: 125412, Москва,
ул. Талдомская, д. 2,
тел. 8 (495) 487-52-05
Статья поступила 10.08.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Повышение температуры тела у детей раннего возраста — наиболее частый симптом, который может быть единственным или сопутствующим признаком заболевания.

Нормальной температурой тела у детей в возрасте до 1 года считается не 36,6°C, а колебания температурных показателей в пределах от 0,5 до 1°. Т.е. температуру тела **37,2–37,4°C** у грудного ребенка можно считать **нормальной** [1]. В течение суток значения температуры у одного ребенка меняются несколько раз в зависимости от условий: сон — бодрствование, утро — вечер, спокойное поведение — плач, возбуждение.

Повышение температуры тела называют лихорадкой. Лихорадка — это неспецифическая защитная и приспособительная реакция организма в ответ на воздействие различных патогенных факторов. Развивается лихорадка вследствие воздействия на центр терморегуляции эндогенных пирогенов: цитокинов, представляющих собой низкомолекулярные белки. Чаще всего это интерлейкины (IL 1 и IL 6), фактор некроза опухоли α (TNF α), цилиарный нейротропный фактор (CNTF) и интерферон γ (IFN γ) [2, 6].

Существуют положительные и отрицательные стороны гипертермии. Известно, что многочисленные вирусы и бактерии частично или полностью теряют свою способность к размножению при повышенной температуре тела. Однако с повышением температуры тела ближе к 39,5–40°C защитная роль лихорадки переходит в свою противоположность. Создаются условия для потребления большего количества кислорода и выделения углекислого газа, появляется дополнительная нагрузка на головной мозг, сердце, легкие. Поэтому, учитывая характер болезни, возраст пациента, преморбидный фон, лихорадка может оказаться патогенным фактором.

Наиболее частыми причинами лихорадки являются:

- инфекционно-воспалительные состояния;
- тяжелые метаболические расстройства (несахарный диабет, органические аминокислотопатии и аминокислотурии);
- эндокринные расстройства;

75

Ye.S. Keshishian, G.Yu. Siomina

Moscow Research Institute of Pediatrics and Children's Surgery, Russian Medical Technologies

Antifebrile therapy in infants

THE ARTICLE DEMONSTRATES THE NECESSITY TO PRESCRIBE THE ANTIFEBRILE MEDICATIONS TO CHILDREN ON MEDICAL AUTHORITY ONLY. BESIDES, THE AUTHORS STRESS THAT THE DOCTOR'S TACTICS SHOULD BE DIFFERENTIAL IN THE VARIOUS TYPES OF FEVER. IT IS SPECIFICALLY ESSENTIAL FOR THE PEDIATRICIANS TO TAKE ACCOUNT BOTH OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF A PRESCRIBED MEDICATION, WHILE CHOOSING ONE.

KEY WORDS: FEVER, FEVER TYPES, ANTIFEBRILE MEDICATIONS, CHILDREN.

- перегревание;
- невротические реакции.

В зависимости от того, какова причина повышения температуры тела, тактика в подходах и выборе жаропонижающего препарата разная.

Так, у детей с ОРВИ при повышении температуры тела до фебрильных и гипертермических цифр оправдано назначение жаропонижающих препаратов в сочетании с физическими методами охлаждения.

При тяжелых метаболических расстройствах, болезнях обмена веществ, сопровождающихся гипертермическими состояниями, назначение жаропонижающей терапии нецелесообразно. Так, например, ребенку с несахарным диабетом достаточно создать адекватный водный режим, и температура тела останется в нормальных пределах. При эндокринных расстройствах необходима коррекция гормонального фона с целью стабилизации температурной реакции организма.

Часто встречаемый на практике симптом — повышение температуры тела при неправильно подобранной одежде (перегревании) у детей раннего возраста. В данном случае достаточно раздеть ребенка для нормализации температуры тела. Можно применить физические методы охлаждения.

У эмоциональных, подвижных детей, у детей с так называемой нервно-рефлекторной возбудимостью также может отмечаться повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В этих случаях достаточно успокоить ребенка и перемерить температуру, чтобы убедиться в ее невоспалительном генезе.

В процессе диагностики у ребенка лихорадки необходимо различать ее типы — «красную» и «белую» гипертермию. У детей чаще приходится встречаться с более прогностически благоприятной «красной» гипертермией (когда теплопродукция соответствует теплоотдаче). При таком типе лихорадки кожные покровы ребенка умеренно гиперемированы, влажные на ощупь, конечности теплые. Учащение пульса и дыхания соответствует повышению температуры, т.е. на каждый градус выше 37 частота дыхания становится больше на 4 дыхания в минуту, а частота сердечных сокращений — на 20 ударов в 1 минуту. Поведение ребенка при таком типе лихорадки остается обычным, несмотря на повышение температуры до фебрильных цифр.

Для «белой» лихорадки характерны другие признаки. Кожа становится бледной, «мраморной», с цианотичным оттенком ногтевых лож и губ, конечности холодные (не соответствующие степени повышения температуры тела), тахикардия и одышка, нарушение поведения ребенка: безучастность, вялость, возможны возбуждение, бред, судороги. При этом типе лихорадки эффект от жаропонижающих средств недостаточный [3].

С учетом вышеизложенного при повышении температуры тела у ребенка необходимо ответить на следующие вопросы: причина лихорадки, клинический тип (реакция организма на лихорадку) и надо ли снижать температуру?

В соответствии с рекомендациями ВОЗ жаропонижающую терапию исходно здоровым детям следует проводить при температуре тела выше 38,5°C. Однако если у ребенка на фоне лихорадки, независимо от степени выраженности гипертермии, отмечаются ухудшение состояния, озноб, миалгии, бледность кожных покровов и другие признаки токсикоза, антипиретическая терапия должна быть назначена незамедлительно. Дети из «групп риска по развитию осложнений на фоне лихорадки» требуют назначения жаропонижающих лекарственных средств при «красной» лихорадке с наличием температуры выше 38,0°C, а при «белой» — даже при субфебрильной температуре.

Наряду с назначением жаропонижающих средств нельзя забывать и о роли физических методов охлаждения, помогающих увеличить процесс теплоотдачи: обдувание вентилятором, прохладная мокрая повязка на лоб, холод на область крупных сосудов, обтирание ребенка просто влажным тампоном, обтирание спиртово-уксусным раствором.

С учетом того, что жаропонижающие средства — это самая распространенная группа лекарственных препаратов, назначаемая детскому контингенту, в выборе того или иного антипиретика следует руководствоваться прежде всего **безопасностью** препарата.

На сегодняшний день, как и много лет назад, препаратами первого ряда (с учетом безопасности, биодоступности и экономичности) являются парацетамолсодержащие средства.

Парацетамол обладает центральным жаропонижающим и умеренным обезболивающим эффектом, не влияет на систему гемостаза, не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ.

В случаях когда имеется непереносимость или ограниченная эффективность парацетамола, когда необходим выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффекты, парацетамолсодержащие препараты заменяют на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Препаратом выбора в этой группе лекарственных средств (что соответствует рекомендациям ВОЗ) является ибупрофен.

При лихорадочных состояниях у детей противопоказано назначение **ацетилсалициловой кислоты** в связи с опасностью развития синдрома Рея (тяжелейшая энцефалопатия с явлениями печеночной недостаточности и летальностью до 50%). Это послужило основанием для запрета применения ацетилсалициловой кислоты у детей до 15 лет.

Анальгин (метамизол) также запрещен для широкого применения в качестве жаропонижающего средства. Анальгин способен вызывать анафилактический шок, агранулоцитоз, длительное коллаптоидное состояние с гипотермией. Поэтому применение данного препарата возможно только при неотложных состояниях парентерально из расчета 0,1 мл на год жизни. Необходимо помнить, что после инъекции анальгина может быть слишком выраженное падение температуры (ниже 36,0°), развитие астенического синдрома и пролонгирование болезни за счет уменьшения бактерицидного и вирицидного эффекта лихорадки.

Препараты из группы НПВП, содержащие нимесулид, должны применяться в педиатрической практике по строгим показаниям. В перечень показаний входят: спондилоартриты, артриты, ревматоидные болезни. Использование этих препаратов длительно с жаропонижающей целью запрещено в связи с гепатотоксичностью препарата [4, 5, 7].

Таким образом, резюмируя вышеперечисленное, представим алгоритм тактики врача в выборе жаропонижающего препарата (см. рис.).

Из лекарственных форм парацетамола у детей предпочтительны растворы-сиропы, действие которых наступает в течение 15–20 минут, и продолжается в среднем около 4 часов. Более продолжительный эффект оказывает парацетамол в свечах, но необходимо помнить, что его действие наступает примерно через 1,5–2 часа.

Все эти формы имеются в препарате «Детский Панадол» (GlaxoSmithKline).

Данный препарат представлен в виде суспензии и свечей. Для точного дозирования и удобства применения суспен-



Высокоочищенный Парацетамол

ДЕТСКИЙ ПАНАДОЛ

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



Непревзойденная эффективность.

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



Препарат первого выбора.

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

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

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



Минимум побочных эффектов.

Детский Панадол:

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



Проверен временем.

Детский Панадол более 30 лет успешно применяется педиатрами всего мира.



Держатель лицензии и производитель «ГласкоСмитКляйн Консьюмер Хелскер»,
произведено «Гласко Валлом Продакшн», Франция.

gsk GlaxoSmithKline



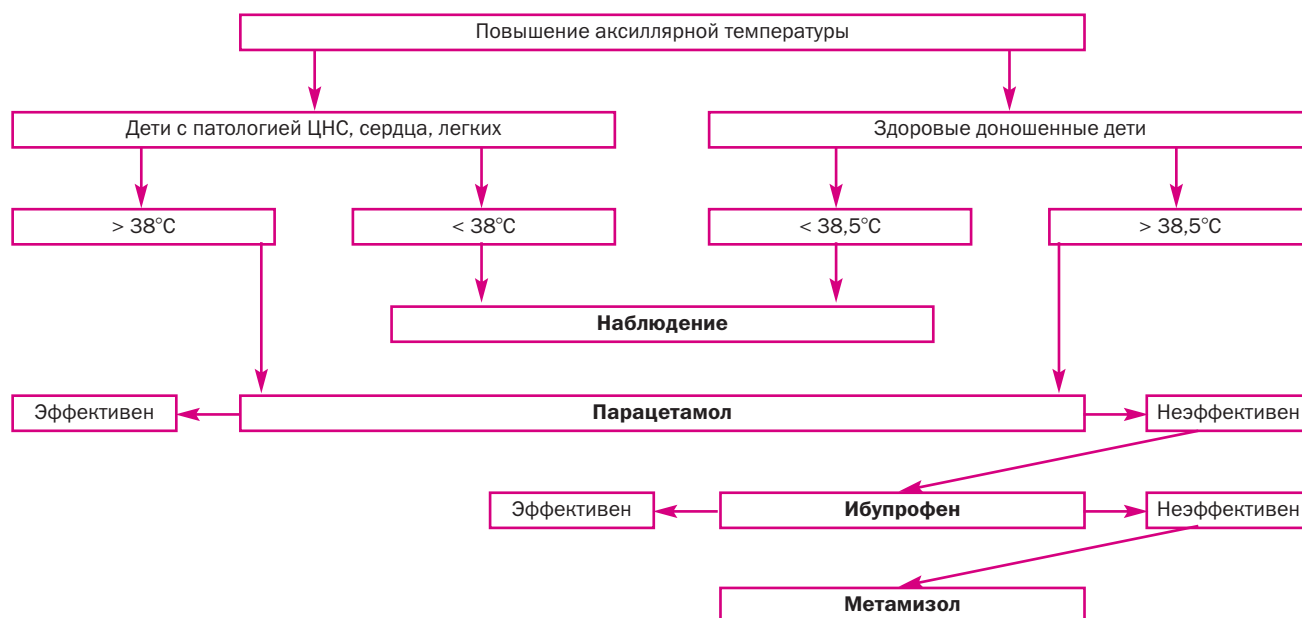
Регистрационное удостоверение:
суспензия: П №011292/01, суппозитории: П №011292/02.

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

² World Health Organization. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_ARL_93.30.htm 1993

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

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

Рис. Алгоритм применения антипиретиков у детей

зии к флакону прилагается мерный шприц. По сравнению с другими жаропонижающими средствами в форме свечей свечи «Детский Панадол» (GlaxoSmithKline) имеют явное преимущество:

- благодаря наличию в свечах тугоплавкого жира с температурой плавления от 36°, отпала необходимость хранения в холодильнике;
- учитывая отсутствие в свечах добавок в виде масла какао, практически отсутствуют аллергические реакции.

У детей с синдромом срыгивания и рвоты применение жаропонижающих средств желательно именно в ректальной форме, что исключает возможность передозировки препарата.

Таким образом, жаропонижающие средства должны назначаться детям по строгим показаниям, необходимо учитывать тип лихорадки, а также дифференцированно подходить к выбору лекарственного средства и формы его введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Жаропонижающие средства у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 20.
2. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia, Wiley, New York, 1982.
3. Петрушина А.Д., Мальченко Л.А. и соавт. Неотложные состояния у детей. — М.: Медицинская книга, 2002. — С. 30–31.
4. Коровина Н.А. и др. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. Руководство для врачей. — М., 2000. — С. 67.
5. Merlani G., Fox M., Oehen H.P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — № 57. — P. 321–326.
6. Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 1. — С. 31–37.
7. Kunal S. Use of nimesulide in Indian children must be stopped // BMJ. — 2003. — P. 326–713.

Т.Г. Маланичева, Л.А. Бареева

Казанский государственный медицинский университет
Детская городская клиническая больница № 2, Казань

Особенности диетотерапии при тяжелых формах атопического дерматита у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАКЛЮЧАЛАСЬ В ИЗУЧЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКОГИДРОЛИЗИРОВАННОЙ АДАПТИРОВАННОЙ СМЕСИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА. ОБСЛЕДОВАНО 30 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 МЕС ДО 1 ГОДА С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ. В 56,6% СЛУЧАЕВ ОТМЕЧЕНО СОЧЕТАННОЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОГИДРОЛИЗИРОВАННОЙ АДАПТИРОВАННОЙ СМЕСИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИВОДИЛО К ПОЛОЖИТЕЛЬНОМУ КЛИНИЧЕСКОМУ ЭФФЕКТУ В 93,3% СЛУЧАЕВ. ЭТО ПРОЯВИЛОСЬ ДОСТИЖЕНИЕМ РЕМИССИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ АЛЛЕРГИИ В СРЕДНЕМ НА 16-Й ДЕНЬ ОТ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ОБЩЕГО IgE И СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА И КАЗЕИНУ. ПРИ ЭТОМ ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ АДЕКВАТНЫЙ РОСТ И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННАЯ АДАПТИРОВАННАЯ СМЕСЬ.

79

Контактная информация:

Маланичева Татьяна Геннадьевна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры пропедевтики
детских болезней и факультетской
педиатрии с курсом детских болезней
лечебного факультета КГМУ
Адрес: 420012, Казань,
ул. Бутлерова, д. 49,
тел. (8432) 68-58-21
Статья поступила 23.07.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Атопический дерматит — наиболее частое проявление аллергических болезней у детей раннего возраста, причем ведущими аллергенами являются белки коровьего молока [1–5]. Вопросы коррекции питания у детей с аллергией к белкам коровьего молока при невозможности грудного вскармливания весьма актуальны и имеют большое клиническое значение. Среди существующих молочных смесей для детей грудного возраста особое место занимают гипоаллергенные смеси с высокой степенью гидролиза на основе белков молочной сыворотки. Смесь «Nutrilon Пепти ТСЦ» — 100% гидролизат сывороточного белка, содержит 85% олигопептидов и 15% свободных аминокислот, причем ее аминокислотный состав близок к таковому грудного молока. Смесь содержит максимально низкое количество β -лактоглобулина — основного

T.G. Malanicheva, L.A. Bareyeva

Kazan State Medical University
2nd Children's City Clinical Hospital, Kazan

Diet therapy peculiarities in the event of severe atopic dermatitis in infants on artificial feeding

THE PURPOSE OF RESEARCH WAS TO STUDY THE EFFICIENCY OF THE HIGHLY HYDROLYZED ADAPTED FORMULA IN ARTIFICIALLY FED INFANTS WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS. THE RESEARCHERS EXAMINED 30 ARTIFICIALLY FED CHILDREN AGED FROM 1 MONTH TO 1 YEAR WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS. IN 56,6% OF CASES, THEY NOTICED AN ASSOCIATED SKIN AND GASTROINTESTINAL TRACT ALLERGY. APPLICATION OF THE HIGHLY HYDROLYZED ADAPTED COMPOUND AS A PART OF THE COMPLEX ANTIALLERGIC THERAPY LED TO A LONG-TERM CLINICAL EFFECT IN 93,3% OF CASES. THIS WAS ACHIEVED BY THE REMISSION OF SEVERE ATOPIC DERMATITIS AND ASSOCIATED GASTROINTESTINAL ALLERGY ON THE 16TH DAY ON AVERAGE FROM THE TREATMENT COMMENCEMENT AGAINST THE DECREASED SERUM LEVELS OF GENERAL IgE AND SPECIFIC IgE TO THE K COW'S MILK PROTEINS AND CASEIN. IN EACH CASE THE ADEQUATE GROWTH AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF INFANTS IS ENSURED.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, CHILDREN, HIGHLY HYDROLYZED ADAPTED FORMULA.

белка коровьего молока. В ней содержится селен, таурин, L-карнитин; жировой компонент на 50% представлен среднецепочечными триглицеридами (ТСЦ), а лактоза отсутствует.

Цель исследования заключалась в изучении эффективности высокогидролизованной адаптированной смеси «Nutrilon Пепти ТСЦ» у детей грудного возраста с тяжелыми формами атопического дерматита, находящихся на искусственном вскармливании.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 30 детей в возрасте от 1 мес до 1 года с тяжелым течением атопического дерматита. Из них у 56,6% пациентов имело место сочетанное аллергическое поражение кожи и желудочно-кишечного тракта. Возникновение пищевой аллергии у наблюдаемых детей было связано с переводом на искусственное вскармливание адаптированными смесями на основе коровьего молока. Проводили сбор аллергологического анамнеза, углубленное клиническое, параклиническое обследования, а также специфические аллергологические методы исследования — определение уровня общего IgE в сыворотке крови и аллергенспецифических IgE к белкам коровьего молока и казеину.

Диетотерапия тяжелых форм атопического дерматита у детей грудного возраста заключалась в замене употреблявшейся ранее смеси на изучаемую высокогидролизованную адаптированную смесь. Смесь вводили в пищевой рацион постепенно в течение 5–7 дней: в 1-й день — по 10 мл в каждое кормление, во 2-й — по 20 мл, в 3-й — по 30 мл и так далее, вплоть до полной замены употреблявшейся раньше смеси. Средний суточный объем лечебной смеси составил от 500 до 900 мл в зависимости от возраста ребенка. Диетотерапию сочетали с традиционным лечением атопического дерматита (наружная противовоспалительная терапия, лечебно-косметический уход за кожей, антигистаминные средства, энтеросорбенты и др.).

Оценку эффективности проводимой терапии проводили на основе динамики клинических симптомов болезни, а также снижения уровня общего IgE и аллергенспецифических IgE к белкам коровьего молока и казеину. Для оценки степени тяжести атопического дерматита проводили расчет индекса SCORAD в баллах. При тяжелом течении болезни индекс SCORAD составлял более 40 баллов. Положительным клиническим эффектом считали исчезновение кожных проявлений аллергии на 14–20-й день после полной замены смеси на основе коровьего молока на смесь «Nutrilon Пепти ТСЦ», снижения индекса SCORAD более чем в 2 раза.

Клиническую эффективность диетотерапии в комплексном лечении кожных форм пищевой аллергии оценивали на основе общего терапевтического эффекта и индивидуального терапевтического эффекта (ИТЭ). При высоком ИТЭ наступление ремиссии происходило через 10–14 дней после полной замены смеси на основе коровьего молока на изучаемую смесь, индекс SCORAD снижался более чем в 3 раза; при среднем ИТЭ ремиссия отмечалась через 15–21 день, а индекс SCORAD снижался в 2–3 раза. Общий терапевтический эффект оценивали по относительному количеству больных с положительным ИТЭ от лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что у детей грудного возраста с тяжелыми формами атопического дерматита, получавших высокогидролизованную адаптированную смесь, общий терапевтический эффект составил 93,3%. При этом высо-

кий ИТЭ отмечен в 60% случаев, средний — в 33,3%. Только у 6,7% детей (2 пациента) положительная динамика не была отмечена, и смесь была отменена.

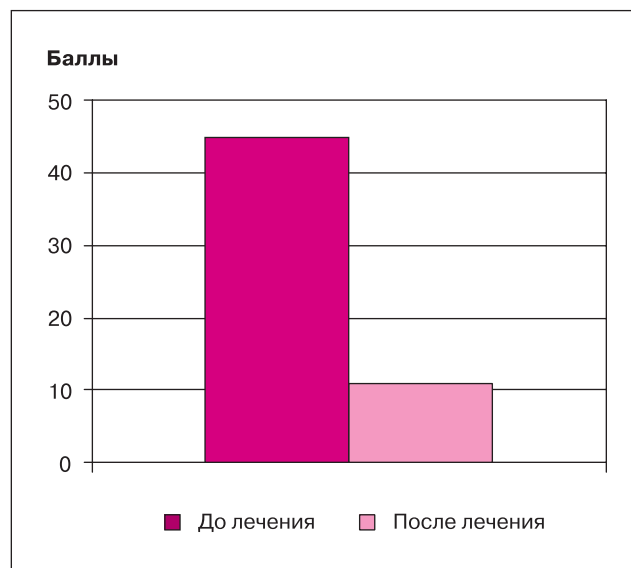
У 71,4% больных атопическим дерматитом с тяжелым течением болезни уже в первую неделю после полной замены смеси происходило уменьшение площади поражения кожи в 2–3 раза, улучшение объективных симптомов со стороны кожного процесса, а также снижение интенсивности зуда и улучшение сна. У большинства больных через 14–18 дней отмечали полное исчезновение воспалительных элементов на коже: гиперемии, расчесов, высыпаний, шелушения и мокнутия. У части детей сохранялась только сухость кожи. Средняя продолжительность обострения составила 16 дней, индекс SCORAD снизился в 4 раза — с 45 до 11 баллов (рис. 1). Необходимо отметить, что у наблюдаемых больных с тяжелыми формами атопического дерматита, имевших сопутствующие гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии (56,6%), на фоне приема высокогидролизованной адаптированной смеси в 82,3% случаев с первых дней лечения уменьшились кишечные колики, улучшился характер стула, а к 12–15-му дню отмечено наступление клинической ремиссии болезни.

При оценке результатов аллергологического обследования у 86,6% детей с тяжелыми формами атопического дерматита выявлено повышение в сыворотке крови уровня общего IgE, а его средние значения составили 480 МЕ/мл. После лечения показатели общего IgE снизились в 4 раза и составили 120 МЕ/мл (рис. 2).

У 92,3% наблюдаемых детей отмечено повышение уровня в сыворотке крови аллергенспецифических IgE-антител к белкам коровьего молока и казеину. Оценка динамики показателей специфических IgE через 2 мес после лечения показала, что уровень сенсибилизации к белкам коровьего молока снизился в среднем в 3 раза (с высокого уровня до низкого), а к казеину — в 2 раза (с высокого уровня до среднего).

У детей грудного возраста с тяжелыми формами атопического дерматита, получавших высокогидролизованную адаптированную смесь в составе комплексной терапии, отмечены не только полный контроль симпто-

Рис. 1. Динамика индекса SCORAD (баллы) у больных с тяжелыми формами атопического дерматита на фоне диетотерапии





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

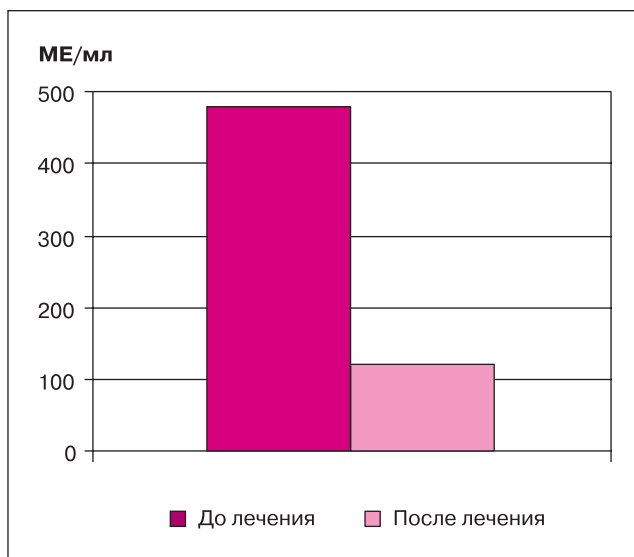
Консультации по детскому питанию 8-800-200-33-88

Информация только для медицинских работников.



Реклама. Товар сертифицирован.

Рис. 2. Снижение уровня общего IgE (МЕ/мл) у детей с тяжелыми формами atopического дерматита на фоне диетотерапии



82

В практику педиатра

мов atopического дерматита и гастроинтестинальной формы аллергии, но и адекватное физическое развитие. У всех наблюдаемых детей прибавка массы и длины тела были достаточными, соответствующими возрастным крите-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И., Ютина Н.В., Денисова С.Н. Пищевая аллергия у детей. — М., 2006. — С. 44.
2. Казначеева Л.Ф. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами. Практическое руководство для врачей. — Новосибирск, 2002. — С. 196.
3. Atopический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ. — М.: Фармарус Принт, 2002. — С. 192.

риям. Так, среднемесячная прибавка массы тела за 1-е полугодие составила 820 ± 35 г, за 2-е полугодие — 480 ± 40 г. Средняя ежемесячная прибавка длины тела в 1-м полугодии составила $2,5 \pm 0,5$ см, во 2-м полугодии — $2,0 \pm 0,4$ см. Изучение долгосрочных результатов по данным клинического наблюдения в течение 12 мес за детьми с тяжелыми формами atopического дерматита, получающими высокогидролизованную смесь, показало, что средняя продолжительность ремиссии увеличилась в 4 раза — с 2 до 8 мес. Количество обострений за год уменьшилось в 2,7 раза — с 4 раз до 1,5. У 43,3% больных основной группы отмечалась стойкая клиническая ремиссия, обострений atopического дерматита за время наблюдения не отмечали. Таким образом, у детей грудного возраста с тяжелыми формами atopического дерматита применение высокогидролизованной смеси «Nutrilon Пепти ТСЦ» в составе комплексной противоаллергической терапии приводит не только к выраженному краткосрочному и долгосрочному положительному клиническому эффекту, но и к снижению уровней общего IgE и аллергенспецифических IgE к белкам коровьего молока и казеину. При этом обеспечивается адекватный рост и физическое развитие детей на первом году жизни. Замена в рационе больных детей продуктов на основе коровьего молока на высокогидролизованную смесь «Nutrilon Пепти ТСЦ» позволяет не только оптимизировать диетотерапию у детей грудного возраста и обеспечить их нормальное физическое развитие, но и контролировать симптомы тяжелой формы atopического дерматита и нередкую сопутствующей ему гастроинтестинальной аллергии.

4. Ellis C., Luger T. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatology. — 2003. — V. 148. — P. 3.
5. Lien E.L. Infant formulas with increased concentration of alfa-lactalbumin // Am. J. Clin Nutr. — 2003. — V. 77 (6, Suppl. 2). — P. 1555–1558.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных исследований 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.

Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование аминокислотной смеси при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей с аллергией к белку коровьего молока

У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС ЧЕРЕДКО СОЧЕТАЕТСЯ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА. В СВЯЗИ С ЭТИМ АВТОРЫ РЕКОМЕНДУЮТ ВСЕХ МЛАДЕНЦЕВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ ОБСЛЕДОВАТЬ И НА НАЛИЧИЕ АЛЛЕРГИИ. В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОДНОЙ, И ДРУГОЙ ПАТОЛОГИИ. КРОМЕ ТОГО, ПРИВЕДЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, В КОТОРОМ ИЗУЧАЛОСЬ ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ, ЭФФЕКТИВНО ПРИМЕНЯЕМОЙ ПРИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА, НА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА, ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС, АМИНОКИСЛОТНАЯ СМЕСЬ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна,
кандидат медицинских наук,
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 09.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Аллергия к белку коровьего молока и гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) являются наиболее распространенными патологиями у детей до года. В последние годы было проведено множество исследований, посвященных этим проблемам, по результатам которых были сделаны следующие выводы: менее чем в половине случаев у детей до года ГЭР ассоциирован с аллергией к белку коровьего молока; однако высока доля случаев, когда ГЭР не только сопровождает, а является проявлением аллергии к белку коровьего молока [1]. Высокая распространенность такого сочетания диктует необходимость обязательного обследования всех детей с симптомами ГЭР в возрасте до года на наличие аллергии к белку коровьего молока, за исключением легких типичных проявлений гастроинтестинальной сенсibilизации (диарея, дерматит или ринит) [1, 2]. Симптомы ГЭР, связанные с аллергией к белку коровьего молока, по своим проявлениям сходны с таковыми при первичном ГЭР. Поэтому обследование детей с ГЭР при подозрении на наличие сенсibilизации к белку коровьего молока должно включать иммунологические тесты и проведение 24-часовой pH-метрии (обычно у таких детей результаты pH-метрии характеризуются прогрессирующим медленным уменьшением pH пищевода между кормлениями) [1–3]. Гастроэзофагальный рефлюкс представляет собой регургитацию (заброс) желудочного содержимого в пищевод и периодически возникает у всех индивидуумов. Различают физиологический и патологический гастроэзофагальный рефлюкс.

При физиологическом рефлюксе происходит редкое и кратковременное забрасывание кислого содержимого из желудка в пищевод без поражения слизистой оболочки и соответственно без каких-либо клинических проявлений (такое возможно после обильной еды или во время сна).

Е.А. Vishniova, A.A. Alekseyeva

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

Application of amino-acid mixture against esophageal reflux in children with cow milk allergy

THE ESOPHAGEAL REFLUX IS QUITE OFTEN ACCOMPANIED BY COW MILK ALLERGY IN INFANTS. FOR THAT MATTER, THE AUTHORS RECOMMEND TO EXAMIN ALL INFANTS WITH ESOPHAGEAL REFLUX TO BE SURE IF THEY HAVE ALLERGY OR NOT. THE AUTHORS REPRESENT DIAGNOSTIC METHODS FOR BOTH DISORDERS. BESIDES THE AUTHORS REPRESENT THE RESULTS OF THE RESEARCH WORK ON EFFECTIVENESS OF AMINO-ACID MIX FOR CMA TREATMENT WHICH THEY USED IN PATIENTS WITH GER.

KEY WORDS: ALLERGY TO THE PROTEIN OF THE COW MILK, ESOPHAGEAL REFLUX, AMINO-ACID MIXTURE, CHILDREN.

При патологическом рефлюксе частое и длительное забрасывание кислого содержимого в пищевод сопровождается развитием воспалительной реакции слизистой оболочки пищевода и такими выраженными клиническими проявлениями, как изжога, эзофагит, а также рвотой, срыгиваниями и внепищеводными проявлениями в виде респираторных расстройств. Наиболее часто встречаемыми последствиями ГЭР у новорожденных детей являются повышенная возбудимость, раздражительность, задержка роста, анемия, аспирационная пневмония. Современные исследования показали, что у 19% младенцев с патологическим ГЭР в возрасте 18 мес симптоматика сохраняется. В настоящее время доступные методы для изучения неацидного ($4 < \text{pH} < 7$) или щелочного рефлюкса включают в себя проведение ультразвукового исследования, бронхоальвеолярного лаважа, сцинтиграфии, рентгенографии, контроля уровня билирубина в крови и определение pH крови. Однако эти методы оценивают показатели только в определенный промежуток времени и не учитывают случаи временной корреляции.

Мониторинг pH пищевода для определения ГЭР у детей нашел широкое применение, являясь предпочтительным методом исследования этой патологии у младенцев, особенно при наличии и респираторных нарушений. Тем не менее, методом pH-метрии не всегда можно выявить у младенцев эпизоды рефлюкса, возникающего после приема пищи, из-за нейтрализации содержимого желудка компонентами молока в течение 1–2 ч после приема пищи, так как фиксируется только концентрация H^+ (ионов водорода). В связи с тем, что возникновение связанных с ГЭР симптомов может не зависеть от уровня pH, с целью выявления болезни используется импедансометрия. Мониторинг импеданса проводится в течение 8–24 часов и позволяет исследовать изменение объема пищевода, регистрируя эпизоды некислого рефлюкса [4–7].

Патофизиологический механизм, объясняющий гастроинтестинальную аллергию к белку коровьего молока, и, как следствие, нарушение моторики, которым клинически проявляется ГЭР, включает в себя нарушение моторики желудка и работы пищеводных сфинктеров, приводя к таким симптомам рефлюкса, как боль и дискомфорт после приема пищи. В этом случае аллергия к белку коровьего молока имеет общие проявления у детей первого года жизни и характеризуется симптомами, схожими с клиникой первичного ГЭР, однако купируется на фоне соблюдения элиминационной диеты.

На основании определения pH пищевода и реакции антител к лактоглобулину были определены некоторые отличия вторичного рефлюкса при сенсibilизации к белку коровьего молока от первичного ГЭР. Недавние исследования у мышей показали, каким образом тонкокишечный антиген индуцирует продукцию зотоксина и IL 5, определяющих состав эозинофилов и Th 2 клеток у сенсibilизированных животных, что, в свою очередь, приводит к разрушению нейронов тонкой кишки и нарушению моторики. Эзофагит может быть вызван большим количеством пищевых антигенов. Однако самый распространенный антиген, вызывающий данную патологию — белок коровьего молока [8, 9]. Стандартная эндоскопическая биопсия и гистология не выявляют достоверных различий между первичным рефлюкс-эзофагитом и рефлюкс-эзофагитом, вызванным сенсibilизацией к белку коровьего молока. Как указано выше, аллергия к белку коровьего молока чаще всего проявляется в грудном возрасте симптомами, сходными с первичным ГЭР, но купирующимися элиминацией аллергена. Таким образом, нарушение моторики пищевода может быть расценено как неврологическое

последствие воспалительной инфильтрации из сосудов *lamina propria* в эпителиальное пространство. Этот механизм отличается от современной концепции воспаления при первичном процессе и соответствует характерному позднему дебюту и хроническому характеру рефлюкс-эзофагита, связанного с аллергией к белку коровьего молока.

Для определения влияния аминокислотной смеси Neocate на ГЭР у младенцев было проведено исследование с использованием комбинированной внутрипищеводной pH-импедансометрии [10].

Было проведено исследование, в которое включили 11 детей в возрасте от 75 до 345 дней (средний возраст — 151 день), из которых 6 пациентов были мужского пола, 5 — женского. Критериями включения явились: возраст ребенка менее 12 мес, симптомы, характерные для ГЭР (например, срыгивание до 3-х раз в день любым количеством пищи или один раз в день половинным объемом принятой пищи), вес более 2000 гр, кормление из бутылочки адаптированной смесью или сцеженным грудным молоком, а также отсутствие симптомов острой инфекции. Обязательным условием включения было наличие гастроинтестинальной аллергии к белку коровьего молока. Пациентам, получавшим терапию прокинетики или средствами, понижающими кислотность, терапия отменялась, по крайней мере, за 3 дня до начала исследования. Учитывались критерии Европейской академии аллергологии и Клинической иммунологии (EAACI) — наличие, по крайней мере, 1 родственника первой степени родства (родитель или сибс) с выявленной аллергической патологией вместе с объективными критериями, основанными на осмотре ребенка и результатах аллергопроб.

Критерии включения были разработаны для того, чтобы выявить младенцев с повышенным риском развития атопии. Каждый ребенок, соответствующий одному или более критериям, рассматривался как имеющий высокий риск возникновения аллергической патологии.

Всем детям проводилось определение специфического (к белку коровьего молока, яйца, сои, пшеницы и арахиса) и общего IgE. Все исследования IgE проводились в одной лаборатории с использованием системы Immuno CAP FEIA (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sweden). Кожное тестирование проводилось на здоровой коже в области внутренней поверхности предплечья с аллергенами коровьего молока, яйца, сои, пшеницы и арахиса (ALK, Horsholm, Denmark). Реакции определялись через 15 мин и регистрировались как положительные, если средний диаметр папулы был 3 мм или больше в комбинации с отрицательным контролем. Проводился также патч-тест с коровьим молоком (Finn Chamber, Epitest Ltd, Hyryla, Finland).

Интраэзофагеальная pH-импедансометрия проводилась натошак, использовался зонд аппарата (диаметр 2 мм) с двумя электродами для измерения pH и семью электродами для импедансометрии (Sandhill Scientific, Inc). Начало и окончание периода кормления визуализировались на экране в реальном времени, данные фиксировались в течение 24 ч. Исследование проводилось в начале наблюдения и после 14 дней использования смеси Neocate с максимально возможным приближением всех параметров процедуры к исходным. Например: количество и время перерывов между кормлениями, в течение которых младенец был в различных положениях, длительность периодов в положении лежа на спине во сне, кратность и объем кормлений — статистически значимых различий между проведенными обследованиями не было.

Антирефлюксную терапию до или в период проведения исследования пациенты не получали.

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

Записи импедансометрии были визуально проанализированы, все эпизоды ГЭР были систематизированы по значениям pH. Кроме того, распределение эпизодов ГЭР было определено в течение каждого периода измерения, а также определено время его возникновения после приема пищи. Для каждого эпизода ГЭР была измерена высота, достигнутая рефлюксом в пищевод, определение пищевого и объемного клиренса. Был проведен анализ и сравнение следующих полученных данных для каждого пациента до и после использования Neocate:

- длительность исследования;
- число эпизодов рефлюкса (и количество в час);
- число эпизодов неацидного рефлюкса (и количество в час);
- число эпизодов гиперацидного (pH < 4) рефлюкса (и количество в час);
- количество эпизодов рефлюкса в течение 2-х часов после приема пищи;
- средняя высота рефлюкса (зафиксированная самым высоким датчиком импеданса);
- средние минимальные проксимальное и дистальное значения pH;
- для эпизодов гиперацидного рефлюкса — клиренс в час (отношение времени, при котором зафиксировано дистальное значение pH < 4 к длительности исследования);
- общая продолжительность рефлюкса.

По результатам исследования было зарегистрировано 747 эпизодов рефлюкса, 518 из которых были неацидными и 229 были гиперацидными (pH < 4). Среднее количество эпизодов ГЭР в час, среднее количество случаев ГЭР с pH < 4 в час и среднее количество эпизодов ГЭР в течение 1 или 2 часов не были достоверно ниже в случае приема Neocate, чем при кормлении смесью или молоком. Кроме того, средняя высота рефлюкса и средние значения дистального и проксимального минимальных значений pH не различались.

На основании критериев включения, 8 из 11 пациентов имели высокий риск возникновения атопии. У всех детей был отягощен семейный анамнез по атопии. У 4 детей был диагностирован атопический дерматит, у трех детей из этой группы тест на пищевые аллергены был положительный. Оценка состояния детей с ГЭР основывалась на результатах интервьюирования родителей по специальному опроснику для младенцев с ГЭР (с максимальным количеством баллов 25). У 8 детей, участвовавших в исследовании, было отмечено значительное улучшение сос-

тояния при использовании Neocate по сравнению со стандартными смесями — динамика баллов по данным опросника от 15 (12–18) до 9 (5–11) (при $p = 0,0019$). У 3 детей, имевших низкий риск развития атопии, выявленные показатели от 12 (11–15) до 12 (4–12) не были статистически достоверными. Отмечена тенденция к уменьшению симптоматики ГЭР у детей с пищевой сенсibilizацией (8 детей, получавших Neocate), но не было заметной положительной динамики у 2 детей из 3 без атопии. У 4-х из 7 детей с высоким риском развития пищевой аллергии отмечено улучшение, у 2 из 7 младенцев динамики не было.

Таким образом, выявленные изменения при назначении младенцам с ГЭР аминокислотной питательной смеси Neocate были более значимы у детей с высоким риском развития атопии. Возможно, небольшое количество принявших участие в исследовании детей не позволило выявить статистически значимых отличий для группы с низким риском развития аллергической патологии. Необходимо отметить, что улучшение клинической картины ГЭР у детей с высоким риском развития атопии не сопровождалось одновременным улучшением показателей внутрипищеводной pH-импедансометрии. Возможно, это объясняется следующими причинами:

- симптоматическое улучшение состояния, отмеченное родителями (эффект плацебо);
- положительная динамика при использовании аминокислотной смеси вызвана нормализацией моторики тонкой кишки.

Использование внутрипищеводной pH-импедансометрии позволяет обнаружить ацидные и гиперацидные эпизоды рефлюкса. В исследовании было зарегистрировано 747 эпизодов рефлюкса, подавляющее большинство (518 [69,3%] эпизодов) из которых были неацидными. Эти эпизоды не были бы выявлены, если бы в исследовании использовался только так называемый «золотой стандарт» (pH-метрия), который позволил идентифицировать только 229 (30,7%) из 747 случаев.

Полученные результаты, учитывая небольшое количество детей, участвовавших в исследовании, а также дизайн самого исследования, не позволяют однозначно говорить о механизме действия Neocate при симптомах ГЭР у детей первого года жизни. **Однако, при наличии высокого риска развития атопии на фоне приема смеси Neocate отмечается выраженное клиническое улучшение.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cavataio F., Carroccio A., Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — V. 30. — S36–44.
2. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F. et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — V. 97, № 3. — P. 822–827.
3. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? // PEDIATRICS. — 2002. — V. 110, № 5. — P. 972–984.
4. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility // J. Gastrointest. Motil. — 1991. — № 3. — P. 151–162.
5. Castell D.O., Mainie I., Tutuian R. Non-acid Gastroesophageal Reflux: Documenting its Relationship to Symptoms Using Multichannel Intraluminal Impedance (MII) // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 2005. — № 116. — P. 321–334.
6. Multichannel intraluminal impedance associated with pH-metry in the study of gastroesophageal reflux disease // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2008. — V. 100, № 2. — P. 67–70.
7. Гриневич В. Мониторинг pH, желчи и импеданс-мониторинг в диагностике ГЭРБ // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. — 2004. — № 5. — С. 29.
8. Kelly K.J. et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula // Gastroenterol. — 1995. — № 109. — P. 1503–1012.
9. Hill D.J., Hosking C.S. Emerging disease profiles in infants and young children with food allergy // Pediatr. Allergy Immunol. — 1997. — № 8. — S21–S26.
10. Thomson M., Wenzl T.G. Effect of an Amino Acid-based Milk-Neocate® on Gastro-Oesophageal Reflux in Infants Assessed by Combined Intraluminal Impedance-pH // Pediatr. Asthma Allergy Immunol. — 2006. — V. 19, № 4. — P. 205–213.

Н.В. Осипова, Л.С. Намазова, Е.С. Захарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности эхографии в диагностике поражения коленных суставов при ювенильных артритах

ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (ЮРА) — ОДНО ИЗ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ НЕУКЛОННО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ, ПРИВОДЯЩИМ К РАННЕЙ ИНВАЛИДИЗАЦИИ. СРЕДИ МНОЖЕСТВА ПРОЯВЛЕНИЙ ЮРА ОДНИМ ИЗ ВЕДУЩИХ ЯВЛЯЕТСЯ СУСТАВНОЙ СИНДРОМ, ПРИЧЕМ У ДЕТЕЙ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПОРАЖАЕТСЯ КОЛЕННЫЙ СУСТАВ. ПЕРВИЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУСТАВОВ ПРИ ЮРА ЗАТРАГИВАЮТ МЯГКИЕ ТКАНИ СУСТАВА И СУСТАВНОЙ ХРЯЩ, В ТО ВРЕМЯ КАК КОСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗВИВАЮТСЯ УЖЕ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ. В СВЯЗИ С ЭТИМ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (УЗИ) ИГРАЕТ БОЛЬШУЮ РОЛЬ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ АРТРИТОВ В СРАВНЕНИИ С РЕНТГЕНОГРАФИЕЙ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ. С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫХ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА 97 ДЕТАМ С ЮРА И 16 ДЕТАМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ (ЮСА) БЫЛО ПРОВЕДЕНО УЗИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ЛИНЕЙНЫХ ДАТЧИКОВ. У ПОДАВЛЯЮЩЕГО БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ БЫЛИ ОБНАРУЖЕНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА, ПРИЧЕМ ПРИ ЮРА ХАРАКТЕРНЫМ БЫЛО НАЛИЧИЕ В ТОЛЩЕ ХРЯЩА ГИПЕРЭХОГЕННЫХ РАЗРАСТАНИЙ, А ПРИ ЮСА — ИСТОНЧЕНИЕ ХРЯЩА; ПРИМЕРНО У ПОЛОВИНЫ БОЛЬНЫХ БЫЛ ВЫЯВЛЕН СУСТАВНОЙ ВЫПОТ; БОЛЕЕ ЧЕМ У ТРЕТИ — ИЗМЕНЕНИЯ КОРТИКАЛЬНОГО СЛОЯ СУСТАВНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ КОСТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ СПОНДИЛОАРТРИТ, ДИАГНОСТИКА, УЗИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ, ДЕТИ.

87

Контактная информация:

Осипова Надежда Валентиновна,
врач отделения лучевой диагностики
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-20
Статья поступила 09.08.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалительным поражением мягких тканей сустава, приводящим к разрушению хряща, костных поверхностей, а затем к развитию анкилоза. Патогенез болезни связан с аутоиммунными нарушениями, в первую очередь — с ревматоидными факторами (антителами к иммуноглобулинам) и иммунокомплексными процессами, которые приводят к развитию синовита, а в ряде случаев — и генерализованного васкулита [1, 2]. Учитывая, что первичные изменения суставов при ЮРА имеют внекостный характер, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография играют большую роль в ранней диагностике в сравнении с рентгенографией и компьютерной томографией [3]. В педиатрической ревматологии

N.V. Osipova, L.S. Namazova, Ye.S. Zakharova

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

Echography potential in diagnostics of the knee joint impairment in the event of the juvenile arthritides

THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA) IS ONE OF THE MOST WIDELY SPREAD RHEUMATIC DISEASES AMONG CHILDREN, WHICH IS CHARACTERIZED BY THE STEADY PROGRESSIVE RUN, RAPIDLY LEADING TO THE DISABILITY. AMONG NUMEROUS JRA MANIFESTATIONS, ONE OF THE LEADING IS THE JOINT SYNDROME WITH CHILDREN MOSTLY SUFFERING FROM THE KNEE JOINT IMPAIRMENT. WITH JRA, THE INITIAL CHANGES IN THE JOINTS AFFECT THE JOINT TISSUES AND ARTICULAR CARTILAGE, WHILE THE BONE CHANGES EVOLVE AT THE LATE STAGES OF THE DISEASE. AS A RESULT, THE ECHOGRAPHY PLAYS AN IMPORTANT ROLE IN THE EARLY ARTHRITIDES DIAGNOSTICS IF COMPARED TO THE X-RAY STUDY AND COMPUTERIZED TOMOGRAPHY. TO IDENTIFY THE TYPICAL FEATURES OF THE KNEE JOINT IMPAIRMENT, 97 CHILDREN WITH JRA AND 16 CHILDREN WITH THE JUVENILE SPONDYL-ARTHRITIS (JSA) UNDERWENT THE HIGH-PITCHED LINEAR TRANSDUCER ASSISTED ECHOGRAPHY. THE OVERWHELMING MAJORITY OF PATIENTS SHOWED THE CHANGES IN THE HYALINE CARTILAGE. THE HYPERECHOIC ENLARGEMENTS IN THE DEPTH OF THE CARTILAGE WERE TYPICAL OF JRA, WHILE THE CARTILAGE THINNING WAS TYPICAL OF JSA. ABOUT A HALF OF THE PATIENTS SHOWED THE EFFUSION. OVER A THIRD OF THE PATIENTS SHOWED THE CHANGES IN THE CORTICAL LAYER OF THE ARTICULAR BONE SURFACE.

KEY WORDS: JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, JUVENILE SPONDYL-ARTHRITIS, DIAGNOSTICS, KNEE JOINT ECHOGRAPHY, CHILDREN.

УЗИ является методом выбора благодаря своим преимуществам: отсутствию радиационной нагрузки на пациента, возможности проведения множественных исследований для наблюдения за детьми в динамике, отсутствию необходимости введения контрастных веществ и премедикационной подготовки, относительно низкой стоимости. В последнее десятилетие с развитием ультразвуковых технологий стала возможной не только оценка внутрисуставного выпота, но и подробная визуализация структур мягких тканей сустава и костных поверхностей. Целью настоящего исследования явилось выявление характерных ультразвуковых признаков поражения коленных суставов при ювенильных артритах (ЮА).

Было обследовано 113 пациентов в возрасте от 10 мес до 18 лет, находившихся в отделении ревматологии НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН. Дети были разделены на две основные группы — пациенты с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) (97 человек) и пациенты с ювенильным спондилоартритом (ЮСА) (16 человек). Больные ЮРА были разделены на подгруппы в зависимости от варианта течения артрита (системный, полиартрикулярный и пауциартрикулярный варианты). Диагноз ставился в соответствии с МКБ X-го пересмотра (1990 г). Общая характеристика подгрупп представлена в табл. 1.

Всем детям при поступлении и ежедневно во время пребывания в отделении проводился клинический осмотр с оценкой местного статуса. Клиническая характеристика поражения коленных суставов у обследованных больных представлена в табл. 2. В большинстве случаев поражение коленных суставов было двусторонним (49,2%), реже — односторонним (33,1%). И только в группе детей с пауциартрикулярным вариантом ЮРА, напротив, отмечалось преимущественно одностороннее поражение суставов (65,8%). 17,7% всех обследованных пациентов не предъявляли жалоб и не имели клинических проявлений поражения коленных суставов при осмотре. Коленные суставы наиболее часто были поражены в группе детей с пауциартрикулярным вариантом течения ЮРА — у 92,1% пациентов, реже всего — в группе детей с ЮСА (у 62,5% пациентов). В случае поражения коленных суставов самыми часто встречающимися клиническими проявлениями были припухлость (88,2%) и ограничение движений в суставе (78,4%); примерно половина детей (52%) жаловалась на боли в суставах. Местное повышение температуры над пораженным суставом встречалось реже — в 13,7% случаев.

Ультразвуковое исследование коленных суставов проводилось на аппаратах Logiq 9 (General Electric, США) и

Таблица 1. Характеристика больных

Диагноз	Число больных	Мальчики / девочки	Возраст ($M \pm m$)	Длительность болезни ($M \pm m$)
ЮРА, системный вариант	34	11/23	7 лет 6 мес $\pm$ 7 мес (10 мес — 17 лет)	3 года 8 мес $\pm$ 6 мес (1 мес — 14 лет 2 мес)
ЮРА, полиартрикулярный вариант	31	8/23	8 лет 7 мес $\pm$ 11 мес (1 год 8 мес — 16 лет 8 мес)	3 года 6 мес $\pm$ 7 мес (1,5 мес — 12 лет 10 мес)
ЮРА, пауциартрикулярный вариант	32	11/21	7 лет 4 мес $\pm$ 7 мес (1 год 2 мес — 15 лет 3 мес)	1 год 11 мес $\pm$ 3 мес (1 мес — 8 лет 6 мес)
ЮСА	16	10/6	13 лет 9 мес $\pm$ 8 мес (6 лет 11 мес — 17 лет 2 мес)	3 года 10 мес $\pm$ 10 мес (3 мес — 13 лет 2 мес)
Всего	113	40/73		

Таблица 2. Характер поражения коленных суставов у обследованных детей

Диагноз	Одностороннее	Двустороннее	Отсутствует	В случае поражения			
				болезненность	припухлость	ограничение движений	местное повышение температуры
ЮРА, системный вариант	5 11,9%	27 64,3%	10 23,8%	19 59,4%	27 84,4%	25 78,1%	4 12,5%
ЮРА, полиартрикулярный вариант	6 21,4%	19 67,9%	3 10,7%	10 40%	20 80%	21 84%	2 8%
ЮРА, пауциартрикулярный вариант	25 65,8%	10 26,3%	3 7,9%	16 45,7%	34 97,1%	25 71,4%	7 20%
ЮРА всего	36 33,3%	56 51,9%	16 14,8%	45 48,9%	81 88%	71 77,2%	13 14,1%
ЮСА	5 31,3%	5 31,3%	6 37,5%	8 80%	9 90%	9 90%	1 10%
Всего	41 33,1%	61 49,2%	22 17,7%	53 52%	90 88,2%	80 78,4%	14 13,7%

Aprio XG (Toshiba, Япония) с использованием высокочастотных линейных датчиков с широким диапазоном частот (10–16 МГц).

Для разработки методики ультразвукового исследования коленных суставов было обследовано 119 детей группы сравнения, в которую вошли здоровые дети и дети с неревматическими поражениями коленных суставов — с травмой, деформирующим остеоартрозом.

При УЗИ визуализация всех отделов коленного сустава проводилась через четыре основных доступа. Передний доступ обеспечивал визуализацию сухожилия четырехглавой мышцы бедра, переднего заворота, надколенника, наднадколенной сумки, собственной связки надколенника, поднадколенной сумки, жирового тела коленного сустава. При медиальном доступе визуализировались внутренняя боковая связка, тело внутреннего мениска, медиальный отдел суставного пространства. Латеральный доступ позволял визуализировать дистальный отдел широкой фасции бедра, сухожилие подколенной мышцы, наружную боковую связку, дистальную часть сухожилия двуглавой мышцы бедра, тело наружного мениска, латеральный отдел суставного пространства. Для исследования сустава в указанных доступах пациент находился в положении лежа на спине. Задний доступ проводился в положении пациента на животе и обеспечивал визуализацию сосудисто-нервного пучка подколенной ямки, медиальной и латеральной головок икроножной мышцы, дистальной части волокон сухожилия полуперепончатой мышцы, заднего рога внутреннего мениска и заднего рога наружного мениска, задней крестообразной связки. Для выявления небольшого количества жидкости в полости коленного сустава и суставных сумок проводили дополнительные пробы: с пассивными и активными движениями в суставе, с напряжением мышц.

Всем обследованным детям оценивали: наличие и характер свободной жидкости в полости сустава и суставных сумках; состояние кортикального слоя мыщелков большеберцовой и бедренной костей; состояние менис-

ков и надколенника; толщину и структуру гиалинового хряща.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики, корреляционного анализа, *t*-теста для определения достоверности различий с помощью программы STATISTICA 5.0. Синовиальные сумки коленного сустава, залегающие по ходу мышц и сухожилий, в норме при продольном сканировании определялись в виде узких гипо- или анэхогенных образований, ориентированных по оси конечности. Контуры сумок были четкими и ровными, структура содержимого — однородной. Наиболее крупные синовиальные сумки коленного сустава могут быть визуализированы у здоровых детей. К ним относятся: супрапателлярная сумка, располагающаяся выше надколенника под сухожилием четырехглавой мышцы бедра; глубокая инфрапателлярная сумка, располагающаяся ниже надколенника позади собственной связки надколенника, и сумка, располагающаяся между сухожилием полуперепончатой мышцы и медиальной головкой икроножной мышцы. У детей младшего возраста (до 5 лет) крупные синовиальные сумки визуализировались в 90% случаев. Размеры супрапателлярной сумки, глубокой инфрапателлярной сумки у детей не превышали 15–20 мм × 2 мм, икроножной и полуперепончатой сумок — 10–15 мм × 3 мм. Препателлярная сумка, поверхностная инфрапателлярная сумка и сумка «гусиной лапки» в норме не визуализировались.

У пациентов с выпотом в полость коленного сустава визуализировались увеличенные в размере суставные сумки неправильной формы с жидкостным содержимым. В большинстве случаев содержимое было однородным гипо- или анэхогенным, реже — неоднородным. У пациентов с ЮА наиболее часто жидкость обнаруживалась в супрапателлярной (рис. 1) и препателлярной сумке, реже — непосредственно в полости сустава и в икроножной сумке (рис. 2). В целом у детей с ЮА выпот в полость коленного сустава был выявлен в 48,1% случаев (табл. 3).

Рис. 1. Эхограммы коленного сустава из переднего доступа — выпот в полости супрапателлярной сумки:

А — содержимое однородное гипозоногенное, размер сумки 22,3 × 6,3 мм;
Б — содержимое с гиперэхогенными включениями



Рис. 2. Эхограмма коленного сустава из заднего доступа — эхогенный неоднородный выпот в полости икроножной сумки (размер сумки $27,4 \times 11,2$ мм)



Кортикальный слой костей, составляющих коленный сустав — бедренной и большеберцовой — в норме был ровным и четким (рис. 3). У пациентов с ЮА в 42,3% случаев (табл. 3) отмечались его изменения различной степени выраженности — неровность и прерывистость контура с формированием утолщений (рис. 4). Надколенник в норме у детей визуализировался как округлое или треугольное образование низкой эхогенности, однородной структуры толщиной 1,1–1,2 мм (рис. 5). При ЮА в 38,4% случаев (табл. 3) определялось его утолщение (равномерное или неравномерное) до 3 мм (рис. 6). Гиалиновый хрящ коленного сустава в норме у детей выглядел как гипозоногенная полоска с четкими передней и задней границами (рис. 3). При ЮА поражение суставного хряща визуализировалось как утолщение или истончение хряща, а также как размытость четкого в норме края (рис. 4). Истончение гиалинового хряща могло быть как равномерным, так и неравномерным. В целом у пациентов с ЮА истончение хряща встречалось в

Таблица 3. Встречаемость эхографических изменений коленных суставов у детей с ЮА

Диагноз	Выпот в полость сустава или суставные сумки	Утолщение надколенника	Неровность кортикального слоя костей	Гиперэхогенные разрастания гиалинового хряща	Истончение хряща
ЮРА, системный вариант	60 (54,5%)	57 (51,8%)	67 (60,9%)	94 (85,5%)	38 (34,5%)
ЮРА, полиартикулярный вариант	36 (51,4%)	25 (35,7%)	28 (40%)	48 (68,6%)	26 (37,1%)
ЮРА, пауциартикулярный вариант	38 (40,4%)	29 (30,9%)	26 (27,7%)	58 (61,7%)	35 (37,2%)
ЮРА всего	134 (48,9%)	111 (40,5%)	121 (44,2%)	200 (73%)	99 (36,1%)
ЮСА	15 (41,7)	8 (22,2%)	10 (27,8%)	11 (30,6%)	24 (66,7%)
Всего	149 (48,1%)	119 (38,4%)	131 (42,3%)	211 (68,1%)	123 (39,7%)

Рис. 3. Эхограммы коленного сустава из переднего доступа — гиалиновый хрящ и кортикальный слой костей в норме:

А — у ребенка 3,5 лет (толщина хряща 8,4 мм и 7,5 мм);
Б — у ребенка 12 лет (толщина хряща 3,2 мм)

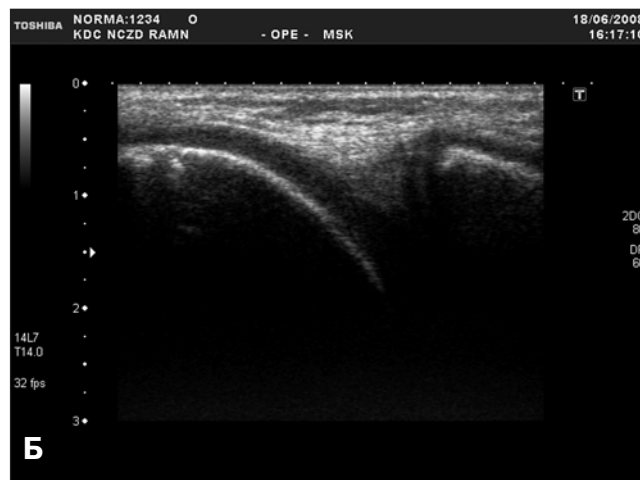


Рис. 4. Эхограмма коленного сустава ребенка 12 лет с ЮРА — неровность и прерывистость кортикального слоя костей, неравномерное утолщение гиалинового хряща

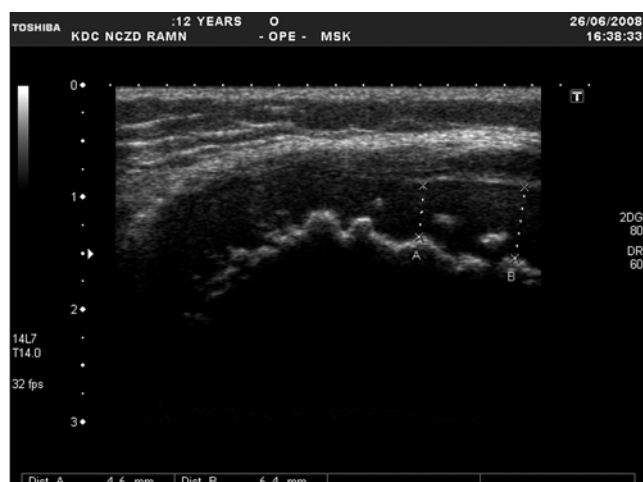


Рис. 5. Эхограмма коленного сустава из переднего доступа у ребенка 8 лет в норме — толщина кортикального слоя надколенника 0,5 мм

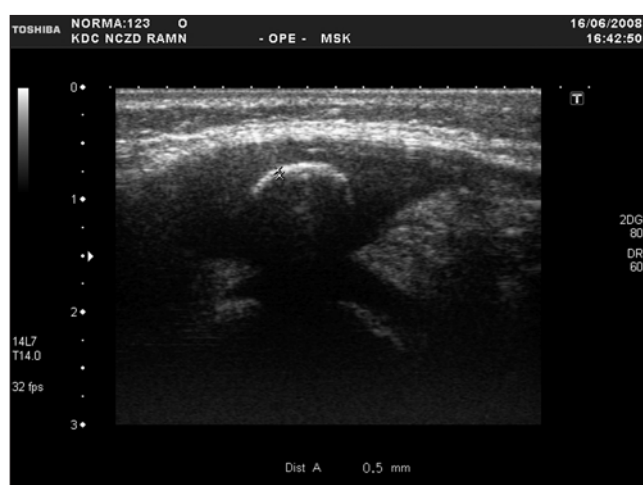


Рис. 6. Эхограмма коленного сустава у ребенка с ЮРА — неровность и утолщение кортикального слоя надколенника до 1,9 мм



39,7% случаев, но достоверно чаще отмечалось при ЮСА, чем при ЮРА (табл. 3). Утолщение хряща у детей с ЮА сопровождалось появлением гиперэхогенных единичных точечных или множественных «древовидных» разрастаний в его толще (рис. 7) и было отмечено в 68,1% случаев, причем в подавляющем большинстве случаев встречалось при ЮРА (табл. 3).

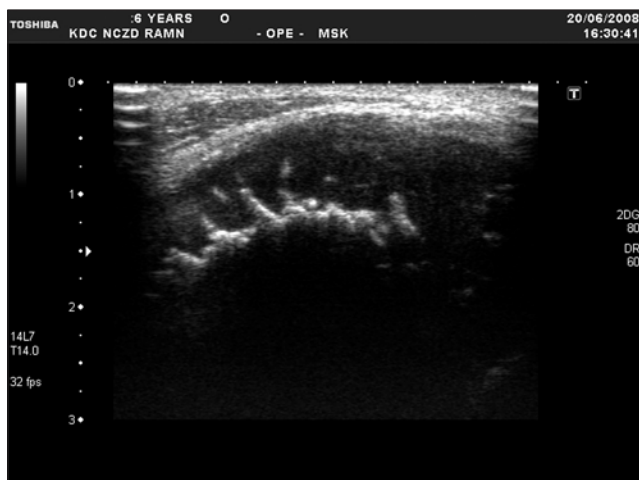
При сопоставлении данных ультразвукового обследования и данных клинического осмотра установлено, что у детей с ЮА выпот в полости коленного сустава по данным УЗИ достоверно чаще сопровождался клиническими признаками поражения суставов — болезненностью, припухлостью и ограничением движений. Костные изменения у пациентов с ЮРА чаще сопровождалось ограничением движений в суставе. ЮСА отличался скудостью клинических проявлений поражения коленных суставов даже при наличии УЗ-изменений.

Выпот в полости сустава и/или суставных сумках большинство исследователей описывают как наиболее часто встречающийся ультразвуковой признак поражения коленного сустава при ЮРА — у детей в активной стадии болезни он отмечался в 66% случаев в исследовании Sureda D. и соавт., в 93% случаев — в исследовании Frosch M. и соавт. [4, 5]. При клинической ремиссии выпот сохранялся у 21% пациентов [4]. Наши исследования подтвердили существующие литературные данные — суставной выпот при поражении коленного сустава отмечался в среднем у 48,1% пациентов. Наиболее часто он встречался при системном (54,5%) и полиартикулярном (51,4%) варианте ЮРА, реже — при пауциартикулярном (40,4%) и ЮСА (41,7%). Более низкая встречаемость суставного выпота по сравнению с другими авторами может объясняться тем, что в наше исследование вошли дети с различной степенью активности ЮРА (50,4% пациентов на момент проведения УЗИ имели нулевую активность болезни).

При сопоставлении ультразвуковых данных с клиническими признаками поражения суставов было обнаружено, что у 30,4% пациентов с ЮРА и 14,3% пациентов с ЮСА при отсутствии припухлости суставов по данным клинического осмотра УЗИ выявило наличие выпота в полости сустава. Наши данные согласуются с данными вышеуказанных авторов в том, что чувствительность УЗИ в выявлении внутрисуставной жидкости превосходит клинический метод.

При прогрессировании артрита происходит поражение костных поверхностей с появлением неровностей и эрозий. По данным Wakefield R.J. и соавт., УЗИ позволяет выявлять их в 6,5 раза чаще по сравнению с рентгенографией на ранних стадиях болезни [6]. При сравнении УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики костных эрозий в плечевых суставах взрослых пациентов с ревматоидным артритом была показана равная чувствительность УЗИ (92%) и МРТ (96%) в отношении определения мелких зон поражения [7]. В нашем исследовании неровность и прерывистость кортикального слоя большеберцовой и бедренной костей с наличием локальных утолщений отмечена в среднем у 42,3% пациентов с ЮА. Достоверно чаще изменения кортикального слоя выявлялись у детей с системным вариантом ЮРА (60,9%), реже всего — у детей с пауциартикулярным вариантом ЮРА (27,7%) и ЮСА (27,8%). Помимо

Рис. 7. Эхограмма коленного сустава у ребенка 6 лет с ЮРА — множественные гиперэхогенные «древовидные» включения в толще гиалинового хряща, неровность кортикального слоя костей



поражения суставных поверхностей трубчатых костей, образующих коленный сустав, УЗИ позволило выявить поражения надколенника в виде его утолщения и неровности поверхности у 38,4% детей с ЮА. В доступной нам литературе мы не обнаружили упоминания об ультразвуковых признаках поражения надколенника у пациентов с ЮА.

Поражение гиалинового суставного хряща при ревматоидном артрите является наиболее ранним специфическим проявлением болезни, что объясняет особый интерес клиницистов к его диагностике. Многие иссле-

дователи описывают изменения синовиальной оболочки коленного сустава в виде ее утолщения при ревматоидном артрите [4, 5, 8], но крайне мало публикаций освещают состояние суставного хряща. Однако УЗИ высокого разрешения позволяет выявить у пациентов с ревматоидным артритом широкий спектр изменений: утолщение или истончение суставного хряща, размытость его четких в норме границ, усиление эхогенности [4, 6, 9]. В нашем исследовании у 73% пациентов с ЮРА и 30,6% пациентов с ЮСА были выявлены гиперэхогенные единичные точечные или множественные «древовидные» разрастания в толще гиалинового хряща коленного сустава. Достоверно чаще такие изменения встречались при системном варианте ЮРА (85,5%). Истончение хряща отмечалось у 36,1% пациентов с ЮРА и 66,7% пациентов с ЮСА.

Таким образом, по данным нашего исследования, выпот в полость коленного сустава и/или суставные сумки ультразвуковым методом был обнаружен примерно у половины пациентов с ЮА, причем достоверных отличий встречаемости признака не было выявлено как в отношении различных вариантов ЮРА, так и между ЮРА и ЮСА. Признаки костной деструкции (неровность, прерывистость и локальные утолщения коркового слоя) суставных поверхностей костей достоверно чаще обнаруживались при ЮРА, чем при ЮСА, причем при ЮРА они достоверно чаще встречались при системном варианте болезни. Поражение гиалинового хряща было наиболее часто встречающимся ультразвуковым признаком поражения коленных суставов при ЮА, причем для ЮРА было характерным наличие гиперэхогенных разрастаний в его толще, а для ЮСА — истончение хряща.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grassi W., De Angelis R., Lamanna G., Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis // *Eur. J. Radiol.* — 1998. — V. 27, Suppl. 1. — S18–24.
2. Алексеева Е.И., Жолобова Е.Ф., Чистякова Е.Г., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит. — М.: ООО Издательский дом «Русский врач», 2004. — С. 134.
3. Johnson K., Gardner-Medvin J. Childhood arthritis: classification and radiology // *Clin. Radiol.* — 2002. — V. 57, № 1. — P. 47–58.
4. Sureda D., Quiroga S., Arnal C. et al. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: evaluation with US // *Radiology.* — 1994. — V. 190. — P. 403–406.
5. Frosch M., Foell D., Ganser G., Roth J. Arthrosonography of hip and knee joints in the follow up of juvenile rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — V. 62, № 3. — P. 242–244.
6. Wakefield R.J., Gibbon W.W., Conaghan P.G. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography // *Arthritis Rheum.* — 2000. — V. 43, № 12. — P. 2762–2770.
7. Alasaarela E., Suramo I., Tervonen O. et al. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — V. 37, № 11. — P. 1152–1156.
8. Cellerini M., Salti S., Trapani S. et al. Correlation between clinical and ultrasound assessment of the knee in children with mono-articular or pauci-articular juvenile rheumatoid arthritis // *Pediatr. Radiol.* — 1999. — V. 29, № 2. — P. 117–123.
9. Grassi W., Lamanna G., Farina A., Cervini C. Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1999. — V. 28, № 6. — P. 398–403.

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

В практику педиатра

И.А. Громов, Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения поливитаминов у школьников

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПОЛИВИТАМИННОГО ПРЕПАРАТА ПИКОВИТ ФОРТЕ. СДЕЛАН ВЫВОД, ЧТО ЭТОТ СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ПОЛИВИТАМИННЫЙ КОМПЛЕКС — СОВРЕМЕННЫЙ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЙ НИЗКОАЛЛЕРГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ПРИЯТНЫМ ВКУСОМ, КОТОРЫЙ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ У ДЕТЕЙ С 7 ЛЕТ ДЛЯ ИНТЕНСИВНОЙ ВИТАМИНОТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОЛИВИТАМИНЫ, ДЕТИ.

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 14.05.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

94

В многочисленных публикациях последних лет активно обсуждаются вопросы целесообразности применения различных витаминов и витаминно-минеральных комплексов в рамках профилактических и реабилитационных программ для детей. Среди аргументов приводятся факты неблагоприятного влияния окружающей среды, нерационального питания детей различных возрастных групп, а также рост частоты аллергических заболеваний и некоторые другие [1–5].

Нарушение витаминного баланса в организме является одной из основных причин ухудшения состояния здоровья детей. Особенно это касается детей дошкольного и старшего возраста, так как дефицит витаминов характерен для растущего организма (Ладодо К.С., 2002). По данным литературы, дефицит аскорбиновой кислоты среди детского населения составляет 70–100%, а у 60–80% детей выявляется недостаток таких важных витаминов, как тиамин, рибофлавин, пиридоксин, ниацин и фолиевая кислота [6].

Известно, что поливитаминный комплекс Пиковит форте (производитель — KRKA, Словения), содержащий 11 витаминов, в том числе комплекс витаминов группы В, в количествах, превышающих рекомендуемые суточные дозы RDA и предназначен для детей школьного возраста для интенсивной витаминотерапии (табл.). Цель исследования — оценка клинической эффективности поливитаминного комплекса и подтверждение его безопасности.

По инициативе Научного центра здоровья детей РАМН было проведено открытое сравнительное наблюдение в параллельных группах профилактической эффективности и безопасности применения поливитаминного комплекса Пиковит форте в амбулаторных условиях. В исследование было включено 79 школьников в возрасте 7–17 лет. За критерий эффективности профилак-

I.A. Gromov, R.M. Torshkhoyeva

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

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE FINDINGS, PERTAINING TO THE EFFICIENCY AND SAFETY OF MULTIVITAMIN PIKOVIT FORTE APPLICATION AMONG CHILDREN. THE RESEARCHERS CAME TO CONCLUSION THAT THIS BALANCED MULTIVITAMIN COMPLEX IS A MODERN HIGH QUALITY AND LOW ALLERGY MEDICATION WITH A PLEASANT FLAVOUR. IT MAY BE APPLIED AMONG CHILDREN AGED OVER 7 FOR THE INTENSE VITAMIN-BASED THERAPY.

KEY WORDS: MULTIVITAMINS, CHILDREN.

Multivitamin experience in schoolchildren

Таблица. Состав поливитаминного комплекса Пиковит форте

Витамин	Содержание в 1 таблетке
A	5000 ME
D ₃	400 ME
E	15 мг
C	60 мг
B ₁	1,5 мг
B ₂	1,7 мг
B ₆	2 мг
B ₁₂	6 мкг
PP	20 мг
B ₅	10 мг
Фолиевая кислота	0,4 мг

тического действия комплекса был взят *status localis* со стороны ЛОР-органов, так как известно, что наибольшая частота пропусков занятий связана у школьников с присоединением ОРИ или с обострением хронических ЛОР-болезней.

Все дети перед началом исследования были осмотрены ЛОР-врачом. В проводимом исследовании 51 пациенту, выразившему желание участвовать в исследовании и подписавшему информированное согласие (основная группа), был назначен на 1 мес поливитаминный комплекс Пиковит форте по 1 таблетке 1 раз в день после еды. В группу сравнения вошли 28 пациентов.

Структура групп по наличию ЛОР-патологии до начала исследования представлена на рис. 1 и 2. Через 1 мес дети, принимавшие Пиковит форте, и дети из контрольной группы были повторно осмотрены ЛОР-врачом. Структура групп по наличию ЛОР-патологии по окончании исследования представлена на рис. 3 и 4. В группе детей, принимавших Пиковит форте, отмечена положительная динамика со стороны ЛОР-органов. В то же время в группе сравнения количество детей, имевших ЛОР-патологию, оставалось прежним. Так, в 3 раза увеличилось число детей, не имевших ЛОР-патологии, в 5 раз уменьшилось количество пациентов с ринофарингитом и ринитом, исчезли проявления тонзиллита. Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что Пиковит форте, сбалансированный поливитаминный комплекс, представляет собой современный высококачественный низкоаллергенный препарат с приятным вку-

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ РЕКОМЕНДУЕТ

Пиковит®
Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.



1 год++



4 года++



5 лет++



7 лет++



Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Рег. уд. МЗ РФ

Пиковит таблетки – рег.уд.№ П № 013559/01 от 05.09.07 Пиковит Д – рег. уд. № П № 013771/01 от 07.12.2007

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

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

Пиковит 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



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

Рис. 1. Начальная структура ЛОР-патологии в основной группе

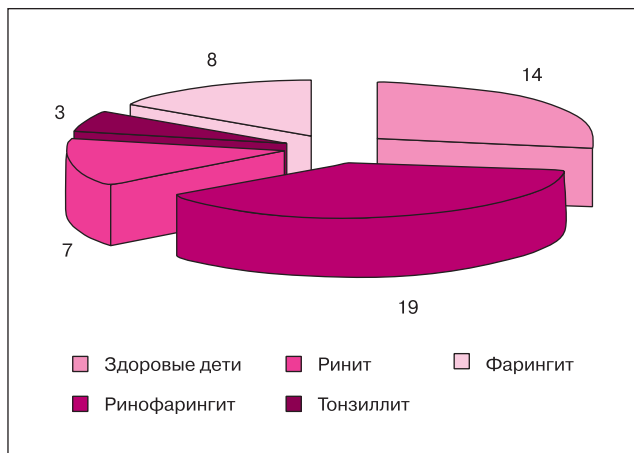


Рис. 2. Начальная структура ЛОР-патологии в группе сравнения

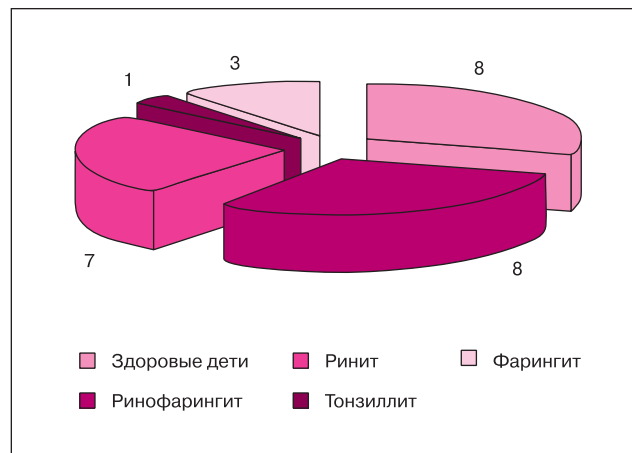


Рис. 3. Структура ЛОР-патологии в основной группе через 1 мес

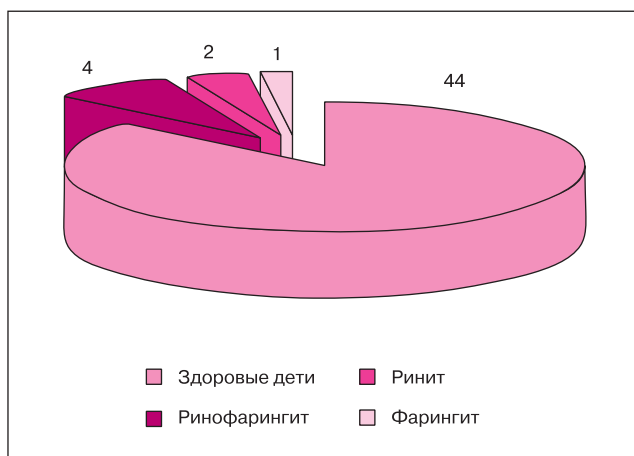
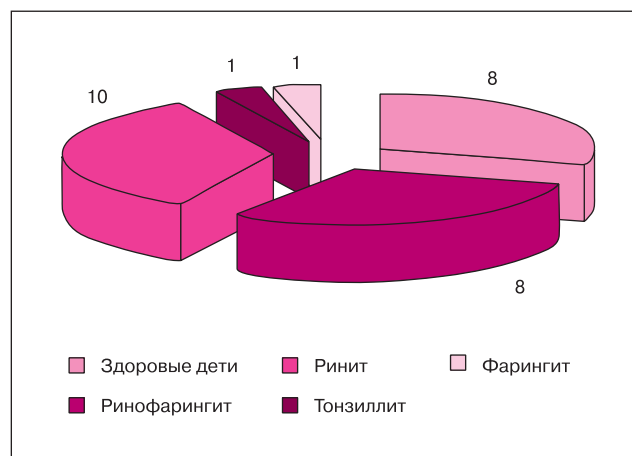


Рис. 4. Структура ЛОР-патологии в группе сравнения через 1 мес



сом, который можно применять у детей с 7 лет для интенсивной витаминотерапии.

Подводя итог всему выше сказанному, хотелось бы сказать, что правильно проводимая витаминопрофилакти-

ка и витаминотерапия в педиатрической практике может стать реальным резервом укрепления здоровья, снижения заболеваемости и повышения качества жизни детского населения России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С., Павловская Л.В. Клинико-патогенетические варианты лекарственной аллергии у детей и ее диагностика // Педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 76–81.
2. Громова О.А., Красных Л.М., Лиманова О.А. и др. Коррекция витаминного статуса при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью // Вопр. совр. педиатр. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 33–39.
3. Демин В.Ф., Ключников С.О. Лекции по педиатрии. — М.: РГМУ, 2000. — С. 15–40.
4. Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // Вопр. совр. педиатр. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 48–51.
5. Трофименко А.В., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Сравнительная оценка эффективности использования в питании детей обогащенных витаминами и железом пищевых продуктов и витаминно-минеральных комплексов // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 52–56.
6. Лапшин В.Ф. Современные принципы витаминопрофилактики и витаминотерапии в детском возрасте // Актуальные вопросы педиатрии. — 2007. — Т. 1, № 14. — С. 103.

В практику педиатра

О.А. Мубаракшина

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Актуальность применения нестероидных противовоспалительных средств в терапии лихорадки у детей

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ШИРОКО ПРИМЕНЯЮТСЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ. ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТОВ ЭТОЙ ГРУППЫ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ДЕТАМ ОСОБЕННО ВАЖНО ОРИЕНТИРОВАТЬСЯ НА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С НАИМЕНЬШИМ РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ. ЭТИМ ТРЕБОВАНИЯМ В ПОЛНОЙ МЕРЕ ОТВЕЧАЮТ СЕГОДНЯ ТОЛЬКО ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН. ОНИ ОФИЦИАЛЬНО РЕКОМЕНДУЮТСЯ ВОЗ В КАЧЕСТВЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ. В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ПРЕИМУЩЕСТВА ИБУПРОФЕНА НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. УДЕЛЕНО ВНИМАНИЕ ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИБУПРОФЕНОМ И ВОЗМОЖНОСТЯМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИБУПРОФЕНОМ И ПАРАЦЕТАМОЛОМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛИХОРАДКА, ЛЕЧЕНИЕ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ДЕТИ.

97

Контактная информация:

Мубаракшина Ольга Алексеевна,
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры клинической
фармакологии Воронежской
государственной медицинской
академии им. Н.Н. Бурденко
Адрес: 394000, Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10,
тел. 8-4732-65-64-42
Статья поступила 08.02.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Лихорадка является ведущим симптомом при инфекционных, и в первую очередь при респираторных вирусных заболеваниях у детей. Пусковым моментом ее развития является воздействие экзогенных пирогенов вирусной или бактериальной природы. Они стимулируют секрецию эндогенных пирогенов (интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерфероны).

Основным пусковым фактором лихорадки является интерлейкин 1 (ИЛ 1). Через промежуточные звенья в гипоталамусе он способствует избыточному образованию тепла, задержке теплоотдачи и возникновению гипертермии. В нормальных условиях ИЛ 1 не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако при наличии воспаления ИЛ 1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции. При этом активизируется фермент циклооксигеназа (ЦОГ), что приводит к увеличению синтеза простагландинов и повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ).

Увеличение концентрации цАМФ способствует накоплению ионов кальция внутри клеток и перестройке активности центров терморегуляции. В результате устанавливается новый уровень температурного гомеостаза: повыша-

O.A. Mubarakshina

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Applicability of the non-steroid antiinflammatory drugs in fever therapy of children

THE NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS ARE WIDELY APPLIED IN THE PEDIATRIC PRACTICES FOR THE FEVER THERAPY AMONG CHILDREN. WHILE CHOOSING THE MEDICATIONS FROM THIS GROUP TO PRESCRIBE THEM TO THE CHILDREN, IT IS ESSENTIAL TO GET GUIDED TOWARDS THE HIGHLY EFFICIENT MEDICATIONS WITH THE LEAST RISK OF THE SIDE EFFECTS. ONLY PARACETAMOL AND IBUPROFEN ARE FULLY COMPLIANT WITH THIS REQUIREMENT. THEY ARE OFFICIALLY RECOMMENDED BY WHO AS THE ANTIFEBRILE MEDICATIONS FOR USE IN PEDIATRICS. IN THE GIVEN ARTICLE, THE AUTHOR REVIEWS THE ADVANTAGES OF IBUPROFEN OVER TO PARACETAMOL BASED ON THE DATA FROM THE FOREIGN RANDOMIZED RESEARCH. SHE PAYS CERTAIN ATTENTION TO THE SAFETY ISSUES DURING THE IBUPROFEN-BASED TREATMENT AND TO THE OPPORTUNITIES OF THE COMBINED PARACETAMOL AND IBUPROFEN BASED THERAPY.

KEY WORDS: FEVER, TREATMENT, NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS, CHILDREN.

ется теплопродукция и снижается теплоотдача. Кроме того, образующиеся в пораженных тканях простагландины являются важными посредниками воспалительной реакции и участвуют в патогенезе всех признаков воспаления.

Механизмы развития лихорадки обуславливают тот факт, что на протяжении последних лет препаратами выбора при повышении температуры тела и других признаках воспаления (болевого синдроме и др.) являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Путем блокады ЦОГ они подавляют биосинтез простагландинов, которые наряду с тромбоксаном и лейкотриенами входят в группу продуктов оксигенации полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот, известных как эйкозаноиды.

НПВС, применяющиеся в педиатрической практике, должны обладать наиболее благоприятным соотношением «эффективность/безопасность». Причем не все популярные в нашей стране препараты сегодня отвечают современным требованиям.

В прошлом на протяжении длительного времени использовались препараты салициловой кислоты и производные пиразолона. Однако в настоящее время Российский национальный фармакологический комитет и Союз педиатров России не рекомендуют использование некоторых ранее широко применявшихся препаратов в педиатрической практике. Так, не рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты для лечения лихорадки, особенно вирусной этиологии у детей.

Данный запрет связан с выраженными токсическими эффектами ацетилсалициловой кислоты и возможностью развития синдрома Рейе, характеризующегося токсической энцефалопатией и жировой дегенерацией внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга. Ограничено также широкое применение метамизола натрия (Анальгина) из-за высокой частоты побочных эффектов.

Основными препаратами, которые отвечают критериям эффективности и безопасности, являются ацетаминофен (Парацетамол) и ибупрофен (Нурофен для детей). Именно данные препараты должны являться средствами выбора при лихорадке у детей в соответствии с официальными рекомендациями ВОЗ и национальными педиатрическими программами.

Ибупрофен является производным пропионовой кислоты. Он был разработан в 1962 г. в научно-исследовательских лабораториях фармацевтической компании Boots. Впервые ибупрофен был зарегистрирован в Англии в 1968 г. Сначала он стал использоваться как противовоспалительное средство, назначаемое врачом, для лечения ревматоидного артрита. И лишь потом ибупрофен стали использовать как безрецептурный болеутоляющий и жаропонижающий препарат.

Опыт применения ибупрофена показал высокую эффективность, хорошую переносимость и вызывал менее выраженные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чем ацетилсалициловая кислота. Дальнейшие клинические исследования подтвердили эти свойства. Было установлено, что фармакологические эффекты ибупрофена обусловлены, прежде всего, его антипростагландиновым действием за счет неизбирательной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

В 80-х годах XX века в ряде стран, включая США и Великобританию, ибупрофен был внедрен в педиатрическую практику. В настоящее время препарат зарегистрирован и используется во многих странах под запатентованным названием «Нурофен». У детей применяется суспензия ибупрофена (20 мг/мл) — «Нурофен для детей», не содержащая сахара, разрешенная к безрецептурному применению у детей в возрасте с 3-х месяцев.

Фармакокинетика. При пероральном приеме ибупрофен хорошо абсорбируется из ЖКТ, частично всасываясь в желудке, а полностью — в тонкой кишке. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) при приеме внутрь таблеток ибупрофена или детской суспензии ибупрофена составляет натошак от 45 минут до 1 часа, при приеме после еды — от 1,5 до 2,5 часов. По некоторым данным, у младенцев в возрасте 6–18 месяцев наблюдается более высокий показатель T_{max} (3 часа). В плазме человека ибупрофен более чем на 90% связан с белком. Хотя ибупрофен активно связывается с альбумином, это не влияет на лекарственные взаимодействия.

Ибупрофен метаболизируется в печени, быстро выводится из плазмы, обладает относительно коротким периодом полувыведения (около 2 часов). В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9. Выводится почками и в меньшей степени — печенью с желчью. Экскреция метаболитов с мочой обычно завершается в течение 24 часов с момента приема последней дозы. Полная экскреция ибупрофена и его метаболитов с мочой находится в линейной зависимости от дозы препарата.

Жаропонижающий эффект. Ибупрофен обладает двойным противовоспалительным и антипиретическим действием — центральным и периферическим. Центральное жаропонижающее действие ибупрофена возникает вследствие подавления синтеза и высвобождения простагландинов в центральной нервной системе. Это ведет к нормализации уровня терморегуляции в гипоталамусе, и таким образом способствует уменьшению лихорадки.

Периферическое антипиретическое действие ибупрофена обусловлено ингибированием синтеза простагландинов в поврежденных тканях, что снижает активность воспаления и продукцию эндогенных пирогенов, в частности ИЛ 1.

Ибупрофен вызывает быстрое и эффективное снижение высокой температуры тела. Терапевтическое действие препарата начинается с дозы ибупрофена, равной 5 мг/кг. Однако наибольший клинический эффект вызывает доза от 7 до 10 мг на 1 кг массы тела; причем ибупрофен в дозе 7–7,5 мг/кг оказывает жаропонижающее действие, аналогичное парацетамолу в дозе 10 мг/кг.

Антипиретический эффект при приеме ибупрофена начинается так же быстро, как и при использовании парацетамола, то есть в течение 30–40 минут с момента приема. Однако у некоторых пациентов температура тела снижается уже через 15–20 минут.

Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена показало, что оба препарата эффективны при лихорадочных состояниях, однако ибупрофен действует более мощно и длительно.



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"

Это наблюдение подтверждено результатами большого рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах при неоднократном приеме, в котором действие ибупрофена в дозах 7 и 10 мг/кг сравнивали с действием парацетамола в дозе 10 мг/кг [1]. У пациентов, лечившихся ибупрофеном, показатели средней температуры тела были ниже, чем у пациентов, получавших парацетамол.

Обнаружено также, что ибупрофен является более эффективным, чем парацетамол, в снижении очень высокой температуры тела (выше 39,2°C) у детей. Это действие также было продемонстрировано в двойном слепом исследовании [2]. Изучался эффект однократных доз ибупрофена 5 мг/кг и 10 мг/кг, парацетамола 10 мг/кг и плацебо. Ибупрофен в дозе 10 мг/кг более эффективно снижал температуру тела, чем парацетамол в дозе 10 мг/кг как в подгруппе детей с очень высокой температурой, так и у детей всей группы в целом.

Таким образом, ибупрофен у детей обеспечивает:

- быстрое снижение высокой температуры тела при лихорадке;
- длительный жаропонижающий эффект, продолжающийся до 8 часов;
- снижение температуры тела при лихорадке на более продолжительный период времени, чем при приеме суспензии парацетамола.

Это позволяет рекомендовать ибупрофен в качестве оптимального жаропонижающего препарата как при лихорадке инфекционного генеза, так и для купирования поствакцинальных реакций.

Обезболивающий и противовоспалительный эффекты.

При выборе НПВС следует также учитывать тот факт, что лихорадка при ОРВИ, ангине, отите довольно часто сопровождается развитием воспаления и более различной локализации: в горле, ухе, голове.

Воспалительная реакция в верхнем отделе респираторного тракта возникает в результате повреждения вирусами и бактериями эпителия дыхательных путей и презентации их антигенов макрофагами и другими клетками иммунной системы. В связи с этим желательно, чтобы жаропонижающий препарат также уменьшал воспалительную реакцию и облегчал болевой синдром.

Ибупрофен ослабляет боль посредством подавления ферментов циклооксигеназы, что препятствует превращению арахидоновой кислоты в простагландины в очаге воспаления. Это снижает действие простагландинов на болевые рецепторы, уменьшая воспалительную реакцию и возникающее при этом поражение тканей.

Периферическое действие считается главным механизмом, посредством которого ибупрофен облегчает боль. Особенно эффективен данный препарат при клинических состояниях, связанных с воспалением, которые сопровождаются усилением синтеза простагландинов. При этом необходимо учитывать, что парацетамол периферического противовоспалительного действия не имеет.

С учетом этого факта ряд национальных педиатрических обществ рекомендует применять ибупрофен как жаропонижающее лекарство при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом; а также в случаях, когда температура у детей сопровождается болевыми реакциями. Различные исследования также показывают, что ибупрофен является эффективным средством лечения сла-

бой и умеренной боли у детей. В частности, препарат эффективен при зубной боли, острой боли в горле при тонзиллите и фарингите.

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование эффективности ибупрофена (10 мг/кг), парацетамола (10 мг/кг) или плацебо проводилось у детей с тонзиллитом и фарингитом [3]. Пациенты получали препараты ежедневно 3 раза в сутки в течение 7 дней наряду с приемом антибиотиков.

После проведения лечения в течение 48 часов 80% детей, получавших ибупрофен, не жаловались на наличие какой-либо боли. В группе пациентов, получавших парацетамол, боль прошла у 70% детей, а в группе плацебо этот показатель составил 55%. Схожая тенденция прослеживалась в отношении исчезновения боли при глотании: 76%, 64% и 43% соответственно.

Эффективность ибупрофена для снижения боли в ухе при острых средних отитах изучалась в многоцентровом двойном слепом и контролируемом исследовании у детей [4]. В его результатах отмечается, что ибупрофен в дозе 10 мг/кг оказался эффективным в снижении боли при среднем отите. Он значительно превосходил по действию плацебо, причем по переносимости никаких значимых различий между парацетамолом и плацебо не отмечалось. Таким образом, ибупрофен представляет собой эффективное средство для кратковременной терапии болевого синдрома, сопровождающего острый средний отит, тонзиллит и фарингит.

Безопасность у детей. Кратковременное лечение ибупрофеном лихорадки и боли хорошо переносится детьми. По безопасности у детей ибупрофен считается одним из лучших нестероидных противовоспалительных препаратов. Таковы данные исследования, включавшего 84 192 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет [5]. В исследовании оценивали повышение риска госпитализации детей, получавших по поводу лихорадки ибупрофен в дозе 5 или 10 мг/кг, по сравнению с детьми, получавшими парацетамол в дозе 12 мг/кг.

Результаты свидетельствуют, что риск возникновения серьезных побочных эффектов при использовании ибупрофена не выше, чем при использовании парацетамола. Серьезные неблагоприятные явления со стороны ЖКТ возникали очень редко. Ибупрофен по сравнению с парацетамолом не повышал риск госпитализации, связанный с одним из 4 серьезных исходов лечения, таких как желудочно-кишечное кровотечение, развитие почечной недостаточности, анафилаксия или синдром Рейе. Случаев смерти, связанных с побочным действием препаратов, также не было отмечено.

Другие неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта включали диспепсию, боль в животе, тошноту и рвоту. Количество амбулаторных посещений врача по поводу этих жалоб также не отличалось в группах сравнения [5].

Подробный анализ остальных неблагоприятных явлений со стороны различных органов и систем при использовании ибупрофена показал следующее:

- различий в частоте неблагоприятных явлений по возрастному или половому признаку не отмечено;
- нежелательные реакции во всех случаях имели незначительный характер и прекращались при отмене лечения;

- риск обращений в амбулаторные медицинские учреждения по поводу бронхиальной астмы был значительно ниже в группе ибупрофена.

Таким образом, это исследование продемонстрировало, что ибупрофен как минимум не уступает парацетамолу в плане безопасности применения у детей с бронхиальной астмой.

Данные по хорошей переносимости парацетамола и ибупрофена подтвердились и в других многоцентровых исследованиях [6–11]. Было показано, что среди всех анальгетиков-антипиретиков ибупрофен и парацетамол являются наиболее безопасными препаратами. Даже при их длительном использовании частота неблагоприятных явлений оказалась сравнима и составила приблизительно 8–9% как для ибупрофена, так и для парацетамола.

Необходимо отметить и тот факт, что по сравнению с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой ибупрофен имеет меньшую токсичность при передозировке и высокий порог безопасности. В отличие от парацетамола ибупрофен не образует токсичные метаболиты. Ибупрофен имеет относительно большой терапевтический индекс, который примерно в 4 раза выше, чем у парацетамола.

Симптомы передозировки ибупрофена могут включать тошноту, рвоту, боль в животе, головную боль, гипотонию, головокружение, сонливость, нистагм, нарушение остроты зрения и шум в ушах. Редко встречается метаболический ацидоз, почечная недостаточность и потеря сознания. Четкой корреляции между принятыми дозами и клиническим эффектом нет. Поэтому пациентам проводят симптоматическое лечение. Можно использовать

активированный уголь в течение часа после приема высокой дозы или промывание желудка.

Ибупрофен в комбинированной терапии. Комбинированное использование двух препаратов из группы НПВС обычно не считается рациональным, так как возможны нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Исключением является комбинация парацетамола с другими НПВС, когда при суммировании обезболивающего эффекта побочные явления не усиливаются.

Возможность комбинированного применения ибупрофена и парацетамола в педиатрической практике оценивалась в рандомизированном исследовании у 146 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет [12]. С целью снижения температуры детям назначался ибупрофен в дозе 10 мг/кг, парацетамол в дозе 15 мг/кг либо оба препарата.

Результаты свидетельствуют, что за первые 4 часа с момента приема препарата продолжительность фебрилитета уменьшилась на 55 минут при комбинированной терапии по сравнению с парацетамолом. Ибупрофен оказался сопоставим с комбинированной терапией по этому показателю.

В целом за 24 часа комбинация ибупрофена и парацетамола снизила продолжительность фебрилитета на 4,4 часа по сравнению с парацетамолом и на 2,5 часа по сравнению с ибупрофеном. Побочные эффекты при всех вариантах терапии существенно не отличались.

Таким образом, лечение лихорадки у детей рекомендуется начинать именно с ибупрофена. Причем возможно добавление в схему терапии парацетамола в первые сутки лечения лихорадочного синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sidler J. et al. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia // Br. J. Clin. Pract. — 1990. — V. 44 (Suppl. 70). — P. 22–25.
2. Walson P.D. et al. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children // Clin. Pharmacol. Ther. — 1989. — № 46. — P. 9–17.
3. Bertin L. et al. Randomised, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children // Journal of Pediatrics. — 1991. — V. 119, № 5. — P. 811–814.
4. Bertin L. et al. A randomised, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children // Fundam. Clin. Pharmacol. — 1996. — № 10. — P. 387–392.
5. Lesko S.M. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children less than two years old // Pediatrics. — 1999. — V. 104, № 4. — P. 1–5.
6. Lesko S.M., Louie C., Vezina R., Mitchell A.A. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children // Pediatrics. — 2002. — V. 109, № 2. — P. 1–4.
7. Kauffmann R.E., Sawyer L.A., Scheinbaum M.L. Antipyretic Efficacy of Ibuprofen vs Acetaminophen // AJDC. — 1992. — № 146. — P. 622–625.
8. Czaykowski D. et al. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children // Pediatric Research. — 1994. — V. 35, № 4. — Part 2, Abstr. 829.
9. Lesko S.M., Mitchell A.A. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children // Pediatrics. — 1997. — № 100. — P. 954–957.
10. Autret E. et al. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1994. — № 46. — P. 197–201.
11. Wilson J.T. et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children // J. Pediatr. — 1991. — № 119. — P. 803–811.
12. Alastair D.H. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial // BMJ. — 2008. — № 337. — a1302.

Клиническое наблюдение

А.С. Колбин¹, М.А. Бразоль², А.Л. Егоров², А.Г. Баиндурашвили³, Н.Н. Климко³

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Успешное применение каспофунгина у ребенка первого года жизни с обширной ожоговой травмой, осложненной инвазивным кандидозом

В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ СТАЛИ ЗАНИМАТЬ ВАЖНОЕ МЕСТО В СТРУКТУРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ. ТАК, ЧАСТОТА ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА ДОСТИГАЕТ 30%. АТРИБУТИВНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗАХ ОЧЕНЬ ВЫСОКА И СОСТАВЛЯЕТ 40–90%. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ В РАСПОРЯЖЕНИИ ВРАЧЕЙ ПОЯВИЛИСЬ НОВЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА, ПОКАЗАВШИЕ В КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ. АВТОРЫ ОПИСЫВАЮТ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННОГО АНТИМИКОТИКА КАСПОФУНГИНА ПРИ ИНВАЗИВНОМ КАНДИДОЗЕ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ, А ТАКЖЕ ПРИВОДЯТ АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ. НА ОСНОВАНИИ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ЛИЧНОГО ОПЫТА АВТОРЫ РЕКОМЕНДУЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАСПОФУНГИН В ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ, ОБШИРНАЯ ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА, ДЕТИ, КАСПОФУНГИН.

102

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,
доктор медицинских наук,
руководитель лаборатории
клинической фармакологии
медицинского факультета
Санкт-Петербургского
государственного университета
Адрес: 199106, Санкт-Петербург,
Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,
тел. (812) 326-0-326
Статья поступила 04.03.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

В последние годы грибковые инфекции стали занимать одно из лидирующих мест в структуре инфекционных осложнений у детей с обширной термической травмой. Так, распространенность инвазивного кандидоза (ИК) у ожоговых пациентов достигает 20–30% [1–4]. К основным факторам риска ИК относят механизм ожога (прежде всего открытым пламенем), площадь поражения более 30% и глубину поражения [5, 6]. Атрибутивная летальность при ИК у детей с обширной термической травмой очень высока и достигает 40–90% [2, 3]. В настоящее время в распоряжении врачей появились новые противогрибковые средства, показавшие в исследованиях у взрослых высокую клинико-микробиологическую эффективность при лечении ИК [7]. К данным средствам относят и первый представитель группы эхинокандинов — каспофунгин. Тем не менее опыт использования каспофунгина в России у детей, в том числе и с обширной термической травмой, крайне ограничен. Цель настоящего исследования заключалась в анализе собственного опыта применения каспофунгина, а также данных литературы.

A.S. Kolbin¹, M.A. Brazol², A.L. Yegorov²,
A.G. Bayindurashvili³, N.N. Klimko³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

² 1st Children's City Hospital, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Successful application of caspofungin to an infant with a major burning injury complicated by intrusive candidosis

IN RECENT YEARS, THE MYCOTIC INFECTIONS HAVE BECOME TO TAKE AN IMPORTANT PLACE IN THE STRUCTURE OF THE INFECTIVE COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH A MAJOR BURNING INJURY. THUS, THE RATE OF INTRUSIVE CANDIDOSIS AMOUNTS TO 30%. IN THE EVENT OF THE INTRUSIVE MYCOSES, THE ATTRIBUTIVE MORTALITY IS VERY HIGH AND COMES TO 40 TO 90%. TODAY, THE DOCTORS HAVE NEW ANTIMYCOTIC MEDICATIONS AT THEIR DISPOSAL, WHICH HAVE PROVED TO BE HIGHLY EFFICIENT AND SAFE IN THE CONTROLLED CLINICAL STUDIES OF ADULTS. THE AUTHORS DESCRIBE THEIR OWN EXPERIENCE IN EFFICIENT APPLICATION OF CASPOFUNGIN, A MODERN ANTIMYCOTIC, TO FIGHT INTRUSIVE CANDIDOSIS OF AN INFANT WITH A MAJOR BURNING INJURY AND ANALYZE THE RELEVANT LITERATURE. BASED ON THE LITERARY DATA AND THEIR EXPERIENCE, THE AUTHORS RECOMMEND USING CASPOFUNGIN IN TREATMENT OF INTRUSIVE CANDIDOSIS IN CHILDREN WITH A MAJOR BURNING INJURY.

KEY WORDS: INTRUSIVE CANDIDOSIS, MAJOR BURNING INJURY, CHILDREN, CASPOFUNGIN.

Ниже представлено описание случая ИК у пациента с обширной термической травмой, получавшего лечение в ожоговом центре Детской городской больницы (ДГБ) № 1 Санкт-Петербурга. В связи с ИК ребенку было последовательно назначено лечение флуконазолом («Дифлюкан», Pfizer Int., LLC, США), дезоксихолатным комплексом амфотерицина В («Фунгизон», Bristol-Myers Squibb Company, США), каспофунгином («Кансидас», MERCK&Co., Inc., США). Для постановки диагноза ИК использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных [8]. Клиническим критерием ИК была персистирующая на протяжении более 96 ч лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия, микробиологическим — выделение *Candida spp.* при посеве крови. Согласно клиническим и микробиологическим критериям, был диагностирован доказанный ИК [фунгемия (выделение *Candida spp.* при посеве крови) у пациента с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем (повышение температуры тела более 38°C или другие признаки генерализованной воспалительной реакции)] [8]. Определение чувствительности выделенных изолятов к флуконазолу проводили методом CLSI (протокол M44-P).

В связи с тем, что каспофунгин разрешен к применению у детей до 18 лет только по жизненным показаниям, до начала использования препарата локальным этическим комитетом ДГБ № 1 был проанализирован и утвержден Информированный листок испытуемого и Информированное согласие. Перед введением каспофунгина данные документы были подписаны опекунами ребенка.

Также мы провели анализ литературных данных по использованию каспофунгина для лечения ИК у детей. При исследовании мы использовали базы данных «Medline» (с 1980 по февраль 2007 г.) и «Cochrane Library» (февраль 2007 г.). Ключевыми словами для поиска были: *invasive candidiasis; children; caspofungin; burns*.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Оскар К., 4 мес, поступил в ожоговый центр ДГБ № 1 в конце декабря 2006 г. с диагнозом «термический ожог тела III–IVБ степени, площадь поражения тела 40%: лицо, голова, верхние и нижние конечности. Термоингаляционное поражение. Шок II степени, отравление угарным газом».

При поступлении состояние ребенка было крайне тяжелым. Из верхних дыхательных путей санировали копоть. Были поражены лицо, волосистая часть головы, шея, грудь, живот, руки и ноги. В области лица — плотный черный струп, выраженный отек тканей глаз и щек. Пациент был переведен на искусственную высокочастотную вентиляцию легких (ИВЛ), катетеризирован, начата симптоматическая (инотропная, инфузионная, обезболивающая) и антибактериальная (цефтриаксон и амикацин) терапия. Учитывая, что у ребенка были факторы риска ИК (площадь поражения тела более 40%) на 4-е сутки пребывания пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии была начата профилактика грибковой инфекции флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут. После высева *C. albicans* из мочи доза была увеличена до 10 мг/кг/сут. Антимикотик вводили парентерально. На 8-е сутки от поступления больного в стационар был удален центральный венозный катетер и установлен катетер длительного стояния «Groshong».

С 10.01.07 г. у ребенка было отмечено ухудшение состояния — гипертермия до 39 °C с ознобом, увеличение частоты сердечных сокращений до 180 в минуту. При посеве

крови, мочи, отделяемого верхних дыхательных путей, а также материала с ожоговой поверхности повторно выделяли *C. albicans*. Выделенные изоляты *C. albicans* были чувствительны к флуконазолу *in vitro*. Была произведена смена противомикробной и противогрибковой терапии: назначили имипенем + циластатин, ванкомицин и амфотерицин В в дозе 1 мг/кг/сут. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась гипертермия до 39–40°C, при посевах крови повторно выделяли *C. albicans*.

В связи с неэффективностью проводимого лечения 26.01.07 г. была произведена смена антимикотической терапии с амфотерицина В на каспофунгин в дозе 50 мг/м² (15 мг/сут), из нижней полой вены был удален центральный венозный катетер длительного стояния «Groshong», дистальный фрагмент которого был подвергнут микологическому исследованию (грибов не выявили). В дальнейшем центральный венозный катетер длительного стояния «Groshong» был установлен в систему верхней полой вены. Через 2 сут от начала введения каспофунгина наступила стабилизация общего состояния больного, после чего была выполнена вторичная поздняя аутодермопластика на гранулирующие раны нижних конечностей и лица (7–8%). Трансплантаты прижились полностью.

С целью поиска очага инфекции провели ультразвуковое исследование печени, почек и селезенки, а также сердца. Очаговых изменений выявлено не было. Изменений эндокарда, а также клапанов сердца не выявили. На 4-е сутки применения каспофунгина лечение расценили как эффективное — гипертермия была купирована, при посевах крови, мочи и других биосубстратов *Candida spp.* не выявили. Продолжительность применения каспофунгина составила 16 дней, после чего была возобновлена терапия амфотерицином В в дозе 1 мг/кг/сут.

Таким образом, в рассматриваемом случае профилактическое применение флуконазола у ребенка с тяжелым обширным термическим поражением оказалось неэффективным — развился ИК. Лечение амфотерицином В также было неэффективным: сохранялись клинические признаки инфекции, при посеве крови, мочи, отделяемого верхних дыхательных путей и ожоговой раны многократно выделяли *C. albicans*. Причинами неэффективности флуконазола и амфотерицина В, возможно, были биопленки *Candida spp.* (образуются на поверхности внутрисосудистых или мочевых катетеров), наличие которых, впрочем, доказать не удалось. Назначение каспофунгина в дозе 50 мг/м² оказало быстрый эффект — состояние ребенка стабилизировалось, что позволило продолжить хирургическое лечение обширного термического поражения. Осложнений системной антимикотической терапии (флуконазолом, амфотерицином В и каспофунгином) не зарегистрировано.

АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Распространенность ИК у детей с обширной термической травмой достигает 30% [1–4]. Основным возбудителем ИК является *C. albicans* (60–75% случаев) [9, 10]. Атрибутивная летальность при ИК у детей с обширной термической травмой достигает 40–90% [2, 3]. Учитывая высокую частоту и атрибутивную летальность от ИК, весьма актуальна разработка эффективных и безопасных мер по профилактике и лечению грибковой инфекции.

По мнению некоторых авторов, применение местных антисептиков, содержащих, как правило, серебро, может предотвратить ИК. Было проведено несколько исследований [10–12], но ни одно из них не было рандомизированным контролируемым испытанием (РКИ). У данной категории больных существует практика назначения местных

противогрибковых средств (например, нистатина), предупреждающих колонизацию *Candida spp.* слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Тем не менее убедительные доказательства эффективности профилактического применения нистатина отсутствуют. В 1992 г. опубликованы данные 11-летнего опыта использования нистатина для профилактики ИК у больных с ожогами разной степени тяжести [13]. По мнению авторов, профилактическое применение нистатина было эффективным; однако это исследование не было рандомизированным, плацебо не применяли, поэтому его результаты следует отнести к низкой степени достоверности (III). Позднее были опубликованы данные другого крупного, но также нерандомизированного клинического исследования, показавшего неэффективность профилактического использования нистатина у пациентов с глубокими ожогами [14].

Исторически принято использовать методику селективной деконтаминации кишечника — подавления грамотрицательной условно-патогенной микробиоты кишечника при сохранении анаэробных микроорганизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность. Для селективной деконтаминации кишечника часто применяют не только антибактериальные, но и противогрибковые средства (обычно неабсорбируемые в ЖКТ полиены). Убедительных данных о влиянии селективной деконтаминации кишечника на частоту ИК у пациентов с тяжелыми ожогами не получено. В 2001 г. было проведено РКИ эффективности селективной деконтаминации ЖКТ при тяжелых ожогах у детей [15]. В исследование было включено 22 ребенка, которые получали полимиксин в комбинации с тобрамицином и амфотерицином В. 12 пациентов составили контрольную группу. Эффективность оценивали по длительности госпитализации, микробиологическим данным, инфекционным осложнениям. Частота грибковой колонизации, которую определяли в ране, мокроте, слюне и кале в обеих группах была одинаковой, как и частота пневмонии, сепсиса и других инфекционных осложнений. Единственным «успехом» деконтаминации можно назвать уменьшение частоты диареи. Авторы сделали вывод о неэффективности селективной деконтаминации кишечника у данной категории больных.

Существует мнение, что понижение защитной способности организма после ожога — более важный фактор, определяющий тяжесть инфекционного процесса, чем вирулентность инфекционных агентов. Некоторые авторы считают коррекцию иммунного статуса больного основополагающим методом профилактики инфекции, в том числе и грибковой. Тем не менее результаты самого крупного европейского многоцентрового исследования (23 страны) профилактического использования интерферона гамма (100 мкг подкожно в течение 90 дней) у 260 больных с ожогами показали отсутствие профилактического эффекта в отношении грибковых и иных инфекций [16].

У иммунокомпрометированных больных широко применяют эмпирическую противoinфекционную терапию. Результаты проведенного М.Н. Desai и соавт. (1987) исследования показали, что эмпирическое назначение амфотерицина В пациентам с термическими травмами снижает летальность с 60 до 14% [17]. Исследование не было рандомизированным, и в нем участвовало малое количество больных, в связи с чем полученные результаты нельзя считать убедительными с позиций доказательной медицины. Учитывая выраженные побочные эффекты амфотерицина В (гипокалиемия, гиперкреатининемия, гипертермия, озноб и др.), достаточно перспективным считают использование менее токсичных липидассоциированных форм амфотерицина В [18, 19]. Тем не менее,

мировой опыт по их использованию у пациентов с термическими травмами крайне ограничен. Мы обнаружили только одно сообщение, в котором 2 больных с глубокими ожогами получили липосомальный амфотерицин В с положительным эффектом [20].

Каспофунгин — первое применяемое в клинической практике лекарственное средство из новой группы противогрибковых препаратов — эхинокандинов [21]. Механизм действия эхинокандинов связан с блокадой синтеза β -1,3-D-глюкана — важного компонента наружной клеточной стенки гриба (у млекопитающих он отсутствует). *In vitro* каспофунгин оказывает фунгицидное действие на большинство *Candida spp.*, включая азолрезистентные формы, и фунгистатический эффект — против *Aspergillus spp.* [21, 22]. При изучении фармакокинетики на здоровых взрослых добровольцах было установлено, что в первый день применения каспофунгин следует вводить в дозе 70 мг/сут, а затем — 50 мг/сут [23]. Каспофунгин метаболизируется в печени. У пациентов с нарушением функции печени рекомендовано уменьшать дозу до 35 мг/сут. Фармакокинетические исследования у пациентов младше 18 лет не завершены. Так, М. Neely и соавт. (2003) провели фармакокинетическое исследование каспофунгина у 2 детей, перенесших трансплантацию печени [24]. Полученные данные схожи с фармакокинетическими показателями у взрослых [21]. Вместе с тем для окончательных рекомендаций проводят дополнительные исследования [25].

Клинические исследования каспофунгина у взрослых показали его высокую эффективность и безопасность. Каспофунгин считают препаратом первой линии при лечении кандидемии и диссеминированных форм ИК, а также при фебрильной нейтропении. Каспофунгин — средство резерва при лечении инвазивного аспергиллеза, а также при кандидозе полости рта и пищевода у пациентов со СПИДом [7].

По данным ряда наблюдений, каспофунгин активен в отношении кандидозных биопленок [26]. Известно, что грибковые биопленки обладают высокой резистентностью к традиционным антимикотикам, таким как амфотерицин В, флуконазол и флуцитозин.

Данные по клинической эффективности каспофунгина в педиатрии ограничены [27]. В исследовании, проведенном J. Franklin и соавт. (2003), установлена высокая эффективность и безопасность использования каспофунгина (в дозе 0,8–1,6 мг/кг/сут) у 25 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет [28]. В России было проведено исследование эффективности и безопасности каспофунгина у 19 иммунокомпрометированных детей в возрасте 1 года — 17 лет [29]. Данное исследование также показало, что у детей разного возраста каспофунгин является эффективным и безопасным противогрибковым лекарственным средством как для эмпирического, так и для направленного лечения ИК и аспергиллеза. Согласно классификации надежности доказательств, проведенное исследование причисляют к категории III (результаты описательного исследования типа сравнительного), как и проведенные ранее исследования в Европе и США [30]. В то же время в отличие от самого крупного исследования, проведенного J. Franklin и соавт., отечественное исследование было проспективным, а не ретроспективным, все микозы были доказанными, кроме того, во всех случаях каспофунгин использовали в качестве монотерапии, а не в сочетании с другими антимикотиками. Кроме того, существует еще целый ряд описаний использования каспофунгина у детей — при инвазивном аспергиллезе; кандидозном эндокардите; а также в комбинации с липосомальным амфотери-

цином В, при зигомикозе [31–33]. К. Wertz и соавт. (2004) сообщили об эффективном применении каспофунгина при ИК у ребенка, ранее получавшем другие антимикотики [34]. Пока есть только единичные сообщения о применении каспофунгина у недоношенных новорожденных [35].

В связи с тем, что β -1,3-D-глюкан, на синтез которого действует каспофунгин, отсутствует у млекопитающих, применение каспофунгина редко сопровождается нежелательными явлениями [21]. Наиболее частые побочные эффекты препарата — лихорадка, кожная сыпь, зуд, фле-

бит, головная боль, дисфункция ЖКТ, анемия. Случаев отмены каспофунгина у детей из-за нежелательных явлений до настоящего времени отмечено не было. Так, при использовании каспофунгина у 25 детей, только у 3 пациентов были отмечены транзиторные побочные эффекты: гипокалиемия (у 3); гипербилирубинемия (у 2) и увеличение активности печеночных трансаминаз (у 1) [28].

Таким образом, на основании данных литературы, а также личного опыта авторы рекомендуют использовать каспофунгин в лечении ИК у детей с обширной термической травмой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spebar M., Pruitt B. Candidiasis in the burned patient // J. Trauma. — 1981. — V. 21, № 3. — P. 237–239.
2. Ryan C., Schoenfeld D., Thorpe W. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries // N. Engl. J. Med. — 1998. — V. 338. — P. 362–366.
3. Santucci S., Gobara S., Santos C. et al. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years // J. Hosp. Infect. — 2003. — V. 53, № 1. — P. 6–13.
4. Колбин А.С. и др. Инвазивный кандидоз у детей с обширными термическими поражениями // Детская хирургия. — 2006. — № 4. — С. 45–49.
5. Ekenna O., Sherertz R., Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia // Am. J. Infect. Control. — 1993. — V. 21, № 4. — P. 189–195.
6. Rodgers G., Mortensen J., Fisher M. et al. Predictors of infectious complications after burn injuries in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000. — V. 19, № 10. — P. 990–995.
7. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-sixth edition) / D. Gilbert, R. Moellering, G. Epiopoulos, M. Sande [eds]. — USA, 2006.
8. Ascioglu S., Rex J., Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus // CID. — 2002. — V. 34. — P. 7–14.
9. Beck-Sague C., Jarvis W. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System // J. Infect. Dis. — 1993. — V. 167, № 5. — P. 1247–1251.
10. Wright J., Lam K., Hansen D. et al. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens // Am. J. Infect. Control. — 1999. — V. 27, № 4. — P. 344–350.
11. Monafu W. An overview of infection control // J. Trauma. — 1979. — V. 19. — P. 879.
12. Manson W., Klasen H., Sauer E. et al. Selective intestinal decontamination for prevention of wound colonization in severely burned patients: a retrospective analysis // Burns. — 1992. — V. 18. — P. 98–102.
13. Desai M., Rutan R., Heggors J. et al. Candida infection with and without nystatin prophylaxis. A 11-year experience with patients with burn injury // Arch. Surg. — 1992. — V. 127, № 2. — P. 159–162.
14. Sheridan R., Weber J., Budkevich L. et al. Candidemia in the pediatric patient with burns // J. Burn Care Rehabil. — 1995. — V. 16, № 4. — P. 440–443.
15. Barret J., Jeschke M., Herndon D. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients // Burns. — 2001. — V. 27, № 5. — P. 439–445.
16. Wasserman D., Ioannovich J., Hinzmann R. et al. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. The Severe Burns Study Group // Crit. Care Med. — 1998. — V. 26, № 3. — P. 434–439.
17. Desai M., Herndon D., Abston S. Candida infection in massively burned patients // J. Trauma. — 1987. — V. 27, № 10. — P. 1186–1188.
18. Gauto A., Law E., Holder I. et al. Experience with amphotericin-B in the treatment of systemic candidiasis in burn patients // Am. J. Surg. — 1977. — V. 133, № 2. — P. 174–178.
19. Колбин А.С., Шабалов Н.П. Безопасность антимикотиков в педиатрии // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 56–62.
20. Pallua N., Schneider W. Candida infection in the severely burned patient — a successful treatment concept with liposomal amphotericin B // Unfallchirurg. — 1992. — V. 95, № 12. — P. 641–643.
21. Deresinski S., Stevens D. Caspofungin // CID. — 2003. — V. 36, № 11. — P. 1445–1457.
22. Groll A., Walsh T. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2001. — V. 10, № 8. — P. 1545–1558.
23. Stone J., Holland S., Wickersham P. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — V. 46, № 3. — P. 739–745.
24. Neely M., Blumer J. Pharmacokinetic characteristics of caspofungin in two pediatric liver transplant patients // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. — 2003. — V. 64. — P. 127–136.
25. Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children // Curr. Opin. Pediatr. — 2005. — V. 17, № 1. — P. 78–87.
26. Bachmann S., VandeWalle K., Ramage G. et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — V. 46. — P. 3591–3596.
27. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
28. Franklin J., McCormick J., Flynn P. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003. — V. 22, № 8. — P. 747–749.
29. Колбин А.С. и др. Эффективность и безопасность использования каспофунгина у детей с инвазивным микозом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 193–200.
30. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care // BMJ. — 1998. — V. 316, № 7139. — P. 1232–1235.
31. Voigt P., Scheibenpflug C., Weber T. et al. Combined antifungal treatment of visceral mucormycosis with caspofungin and liposomal amphotericin B // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2002. — V. 21, № 8. — P. 632–634.
32. Sallmann S., Heilmann A., Heinke F. et al. Caspofungin therapy for *Aspergillus* lung infection in a boy with chronic granulomatous disease // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2003. — V. 22, № 2. — P. 199–200.
33. Mrowczynski W., Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — V. 23, № 4. — P. 372–376.
34. Wertz K., Pretzlaff R. Caspofungin in a pediatric patient with persistent candidemia // Pediatr. Crit. Care Med. — 2004. — V. 5, № 2. — P. 181–183.
35. Hesselink M., Weindling M., Neal T. First reported use of caspofungin in an extremely low-birth-weight neonate // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2003. — V. 14, № 3. — P. 209–212.

Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации



Ведущая рубрики:
заместитель директора Департамента
медико-социальных проблем семьи, материнства
и детства Минздравсоцразвития РФ
О.В. Чумакова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ
5 ноября 2008 г.
№ 621

106

О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 ноября 2004 г. № 283 «О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Приказываю:

1. Внести изменения в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 ноября 2004 г. № 283 «О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» согласно приложению.
2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Скворцову В.И.

**Министр
Т.А. Голикова**

ПРИЛОЖЕНИЕ к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 ноября 2008 г. № 621

ИЗМЕНЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ В ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОТ 26 НОЯБРЯ 2004 Г. № 283 «О ГЛАВНЫХ ВНЕШТАТНЫХ СПЕЦИАЛИСТАХ-ЭКСПЕРТАХ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

1. В названии, по тексту приказа и его приложений слова «главные внештатные специалисты-эксперты» в соответствующих падежах заменить словами «главные внештатные специалисты» в соответствующем падеже.
2. Пункт 3 приказа изложить в следующей редакции:
«3. Директорам департаментов Минздравсоцразвития России, руководителям федеральных служб и федерального агентства, находящихся в ведении Минздравсоцразвития России в срок до 20 ноября 2008 г. представить на утверждение перспективный план работы главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.»
3. Изложить приложение N 1 к приказу в следующей редакции:

«НОМЕНКЛАТУРА

главных внештатных специалистов

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

1. Главный специалист врач общей практики (семейный врач)
2. Главный специалист терапевт
3. Главный специалист кардиолог
4. Главный специалист эндокринолог
5. Главный специалист клинический фармаколог
6. Главный специалист по аллергологии и иммунологии
7. Главный специалист профпатолог
8. Главный специалист гематолог-трансфузиолог
9. Главный специалист фтизиатр
10. Главный специалист по инфекционным болезням
11. Главный специалист эпидемиолог
12. Главный специалист по управлению сестринской деятельностью
13. Главный специалист по профилактической медицине
14. Главный специалист дерматовенеролог
15. Главный специалист невролог
16. Главный специалист диетолог
17. Главный специалист по восстановительной медицине
18. Главный специалист по лечебной физкультуре и спортивной медицине
19. Главный специалист хирург
20. Главный специалист сердечно-сосудистый хирург
21. Главный специалист травматолог-ортопед
22. Главный специалист уролог
23. Главный специалист нейрохирург
24. Главный специалист онколог
25. Главный специалист оториноларинголог
26. Главный специалист офтальмолог
27. Главный специалист трансплантолог
28. Главный специалист по акушерству и гинекологии
29. Главный специалист по анестезиологии и реаниматологии
30. Главный специалист по скорой медицинской помощи
31. Главный специалист психиатр
32. Главный специалист нарколог
33. Главный специалист по судебно-медицинской экспертизе
34. Главный специалист патологоанатом
35. Главный специалист по клинической лабораторной диагностике
36. Главный специалист по лучевой диагностике
37. Главный специалист по медицинской генетике
38. Главный специалист стоматолог
39. Главный специалист педиатр
40. Главный детский специалист кардиолог

107

41. Главный детский специалист эндокринолог
 42. Главный детский специалист невролог
 43. Главный детский специалист психиатр
 44. Главный детский специалист хирург
 45. Главный детский специалист по анестезиологии и реаниматологии
 46. Главный детский специалист онколог
 47. Главный детский специалист стоматолог
 48. Главный специалист неонатолог
 49. Главный специалист по гигиене детей и подростков».
4. В приложении № 2:
- подпункт 1.1. пункта 1 дополнить предложением следующего содержания «Возложение обязанностей главного внештатного специалиста пересматривается один раз в год.»;
 - пункт 2 дополнить подпунктами следующего содержания:
 - «2.5. Участие в формировании номенклатуры специалистов с высшим, послевузовским, средним медицинским и фармацевтическим образованием, специальностей научных работников по профильной проблеме.
 - 2.6. Участие в планировании и организации кадрового обеспечения здравоохранения по профильным медицинским специальностям.
 - 2.7. Участие в выборе приоритетных направлений, организации и координации научных медицинских исследований по профильной проблеме».
5. Дополнить приказ приложением № 3 следующего содержания:

108

**«СПИСОК
главных внештатных специалистов
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации**

№ п/п	Главный внештатный специалист	Ф.И.О.	Занимаемая должность
1.	Главный специалист врач общей практики (семейный врач)	Денисов Игорь Николаевич	проректор Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, академик РАМН
2.	Главный специалист терапевт	Чучалин Александр Григорьевич	директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России, академик РАМН
3.	Главный специалист кардиолог	Чазов Евгений Иванович	генеральный директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса, академик РАН и РАМН
4.	Главный специалист эндокринолог	Дедов Иван Иванович	директор Эндокринологического научного центра, академик РАН и РАМН
5.	Главный специалист клинический фармаколог	Петров Владимир Иванович	ректор Волгоградского государственного медицинского университета, академик РАМН
6.	Главный специалист по аллергологии и иммунологии	Хаитов Рахим Мусаевич	директор Государственного научного центра Российской Федерации — Институт иммунологии ФМБА России, академик РАМН
7.	Главный специалист профпатолог	Бушманов Андрей Юрьевич	первый заместитель генерального директора Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н.
8.	Главный специалист гематолог-трансфузиолог	Селиванов Евгений Алексеевич	директор Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, член-корреспондент РАМН
9.	Главный специалист фтизиатр	Перельман Михаил Израилевич	директор Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, академик РАМН

N п/п	Главный внештатный специалист	Ф.И.О.	Занимаемая должность
10.	Главный специалист по инфекционным болезням	Малеев Виктор Васильевич	заместитель директора Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, академик РАМН
11.	Главный специалист эпидемиолог	Брико Николай Иванович	профессор кафедры эпидемиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, член-корреспондент РАМН
12.	Главный специалист по управлению сестринской деятельностью	Двойников Сергей Иванович	заведующий кафедрой сестринского дела Самарского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н.
13.	Главный специалист по профилактической медицине	Оганов Рафаэль Гегамович	директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, академик РАМН
14.	Главный специалист дерматовенеролог	Кубанова Анна Алексеевна	директор Государственного научного центра дерматовенерологии, академик РАМН
15.	Главный специалист невролог	Гусев Евгений Иванович	заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета, академик РАМН
16.	Главный специалист диетолог	Тутельян Виктор Александрович	директор Научно-исследовательского института питания РАМН, академик РАМН
17.	Главный специалист по восстановительной медицине	Разумов Александр Николаевич	директор Российского научного центра восстановительной медицины и курортологии, академик РАМН
18.	Главный специалист по лечебной физкультуре и спортивной медицине	Поляев Борис Александрович	заведующий кафедрой лечебной физкультуры, спортивной медицины и физического воспитания Российского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н.
19.	Главный специалист хирург	Савельев Виктор Сергеевич	заведующий кафедрой факультетской хирургии Российского государственного медицинского университета, академик РАН и РАМН
20.	Главный специалист сердечно-сосудистый хирург	Бокерия Лео Антонович	директор Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, академик РАМН
21.	Главный специалист травматолог-ортопед	Миронов Сергей Павлович	директор Центрального научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, академик РАН и РАМН
22.	Главный специалист уролог	Пушкарь Дмитрий Юрьевич	заведующий кафедрой урологии с курсом андрологии и урогинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета, профессор, д.м.н.
23.	Главный специалист нейрохирург	Коновалов Александр Николаевич	директор Научно-исследовательского института нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко РАМН, академик РАН и РАМН
24.	Главный специалист онколог	Чиссов Валерий Иванович	директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, академик РАМН
25.	Главный специалист оториноларинголог	Накатис Яков Александрович	главный врач Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор, д.м.н.

№ п/п	Главный внештатный специалист	Ф.И.О.	Занимаемая должность
26.	Главный специалист офтальмолог	Нероев Владимир Владимирович	директор Московского научно-исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца, профессор, д.м.н.
27.	Главный специалист трансплантолог	Готье Сергей Владимирович	директор Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов, член-корреспондент РАМН
28.	Главный специалист по акушерству и гинекологии	Адамян Лейла Вагоевна	заместитель директора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии, академик РАМН
29.	Главный специалист по анестезиологии и реаниматологии	Мороз Виктор Васильевич	директор Научно-исследовательского института общей реаниматологии РАМН, член-корреспондент РАМН
30.	Главный специалист по скорой медицинской помощи	Багненко Сергей Федорович	директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, член-корреспондент РАМН
31.	Главный специалист психиатр	Дмитриева Татьяна Борисовна	директор Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, академик РАМН
32.	Главный специалист нарколог	Иванец Николай Николаевич	директор Национального научного центра наркологии, член-корреспондент РАМН
33.	Главный специалист по судебно-медицинской экспертизе	Ромодановский Павел Олегович	заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права Московского государственного медико-стоматологического университета, профессор, д.м.н.
34.	Главный специалист патологоанатом	Мишнев Олеко Дмитриевич	заведующий кафедрой патологической анатомии Российского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н.
35.	Главный специалист по клинической лабораторной диагностике	Долгов Владимир Владимирович	заведующий кафедрой лабораторной диагностики Российской государственной медицинской академии последипломного образования, профессор, д.м.н.
36.	Главный специалист по лучевой диагностике	Терновой Сергей Константинович	руководитель отдела томографии Российского кардиологического научно-производственного комплекса, академик РАМН
37.	Главный специалист по медицинской генетике	Новиков Петр Васильевич	руководитель отдела наследственных заболеваний Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии, профессор, д.м.н.
38.	Главный специалист стоматолог	Янушевич Олег Олегович	ректор Московского государственного медико-стоматологического университета, профессор, д.м.н.
39.	Главный специалист педиатр	Баранов Александр Александрович	директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН
40.	Главный детский специалист кардиолог	Ермоленко Марина Леонидовна	руководитель научно-консультативного отделения института кардиохирургии им. В.И. Бураковского Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, д.м.н.

N п/п	Главный внештатный специалист	Ф.И.О.	Занимаемая должность
41.	Главный детский специалист эндокринолог	Петеркова Валентина Александровна	директор Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра, профессор, д.м.н.
42.	Главный детский специалист невролог	Петрухин Андрей Сергеевич	заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета, профессор, д.м.н.
43.	Главный детский специалист психиатр	Макушкин Евгений Вадимович	заместитель директора Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, д.м.н.
44.	Главный детский специалист хирург	Розинов Владимир Михайлович	заместитель директора Московского научно- исследовательского института педиатрии и детской хирургии, профессор, д.м.н.
45.	Главный детский специалист по анестезиологии и реаниматологии	Михельсон Виктор Аркадьевич	профессор кафедры хирургических болезней детского возраста Российского государственного медицинского университета, член-корреспондент РАМН
46.	Главный детский специалист онколог	Поляков Владимир Георгиевич	заместитель директора Научно- исследовательского института детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, профессор, д.м.н.
47.	Главный детский специалист стоматолог	Максимовская Людмила Николаевна	заведующая кафедрой стоматологии общей практики Московского государственного медико-стоматологического университета, профессор, д.м.н.
48.	Главный специалист неонатолог	Байбарина Елена Николаевна	заместитель директора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии, д.м.н., профессор
49.	Главный специалист по гигиене детей и подростков	Кучма Владислав Ремирович	директор Научно-исследовательского института гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН, профессор, д.м.н.»

Информация Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

5 ноября 2008 г.

№ 622

Об экспертном совете в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

112

В соответствии с пунктом 6.4. Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, № 28, ст. 2898), и в целях реализации государственной политики в сфере здравоохранения, повышения роли научных, образовательных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны и укрепления здоровья населения, усиления их ответственности за состояние и развитие системы здравоохранения приказываю:

1. Создать Экспертный совет в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее — Экспертный совет).
2. Утвердить:
 - Состав Экспертного совета согласно приложению № 1;
 - Положение об Экспертном совете согласно приложению № 2.
3. Возложить организационно-методическое руководство Экспертным советом на Департамент науки, образования и кадровой политики (И.Л. Андреева), Департамент организации медицинской помощи и развития здравоохранения (О.В. Кривонос) и Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения (В.И. Широкова).
4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра В.И. Скворцову.

Министр
Т.А. Голикова

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 ноября 2008 г. № 622

СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Голикова
Татьяна Алексеевна

Министр здравоохранения и социального развития
Российской Федерации (председатель)

Скворцова
Вероника Игоревна

заместитель Министра здравоохранения и социального
развития Российской Федерации (заместитель председателя)

Онищенко
Геннадий Григорьевич

руководитель Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека

Юргель
Николай Викторович

руководитель Федеральной службы по надзору в сфере
здравоохранения и социального развития

Уйба Владимир Викторович	руководитель Федерального медико-биологического агентства
Григорьев Анатолий Иванович	вице-президент Российской академии наук (по согласованию)
Давыдов Михаил Иванович	президент Российской академии медицинских наук (по согласованию)
Котельников Геннадий Петрович	председатель Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, ректор Самарского государственного медицинского университета
Андреева Ирина Львовна	директор Департамента науки, образования и кадровой политики Минздравсоцразвития России
Вельмяйкин Сергей Федорович	директор Правового Департамента Минздравсоцразвития России
Кривонос Ольга Владимировна	директор Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения Минздравсоцразвития России
Михайлова Диана Олеговна	директор Департамента развития фармацевтического рынка и рынка медицинской техники Минздравсоцразвития России
Точилова Наталия Николаевна	директор Департамента высокотехнологичной медицинской помощи Минздравсоцразвития России
Широкова Валентина Ивановна	директор Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России
Денисов Игорь Николаевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист врач общей практики (семейный врач)
Чучалин Александр Григорьевич	главный внештатный специалист Министеррства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист терапевт
Чазов Евгений Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист кардиолог
Дедов Иван Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист эндокринолог
Петров Владимир Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист клинический фармаколог
Хаитов Рахим Мусаевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по аллергологии и иммунологии

Бушманов Андрей Юрьевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист профпатолог
Селиванов Евгений Алексеевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист гематолог-трансфузиолог
Перельман Михаил Израилевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист фтизиатр
Малеев Виктор Васильевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по инфекционным болезням
Брико Николай Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист эпидемиолог
Двойников Сергей Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по управлению сестринской деятельностью
Оганов Рафаэль Гегамович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по профилактической медицине
Кубанова Анна Алексеевна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист дерматовенеролог
Гусев Евгений Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист невролог
Тутельян Виктор Александрович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист диетолог
Разумов Александр Николаевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по восстановительной медицине
Поляев Борис Александрович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по лечебной физкультуре и спортивной медицине
Савельев Виктор Сергеевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист хирург
Бокерия Лео Антонович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист сердечно-сосудистый хирург
Миронов Сергей Павлович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист травматолог-ортопед

Пушкарь Дмитрий Юрьевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист уролог
Коновалов Александр Николаевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист нейрохирург
Чиссов Валерий Иванович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист онколог
Накатис Яков Александрович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист оториноларинголог
Нероев Владимир Владимирович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист офтальмолог
Готье Сергей Владимирович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист трансплантолог
Адамян Лейла Вагоевна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по акушерству и гинекологии
Мороз Виктор Васильевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по анестезиологии и реаниматологии
Багненко Сергей Федорович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по скорой медицинской помощи
Дмитриева Татьяна Борисовна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист психиатр
Иванец Николай Николаевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист нарколог
Ромодановский Павел Олегович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по судебно-медицинской экспертизе
Мишнев Олеко Дмитриевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист патологоанатом
Долгов Владимир Владимирович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по клинической лабораторной диагностике

Терновой Сергей Константинович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по лучевой диагностике
Новиков Петр Васильевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по медицинской генетике
Янушевич Олег Олегович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист стоматолог
Баранов Александр Александрович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист педиатр
Ермоленко Марина Леонидовна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист кардиолог
Петеркова Валентина Александровна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист эндокринолог
Петрухин Андрей Сергеевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист невролог
Макушкин Евгений Вадимович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист психиатр
Розинов Владимир Михайлович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист хирург
Михельсон Виктор Аркадьевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист по анестезиологии и реаниматологии
Поляков Владимир Георгиевич	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист онколог
Максимовская Людмила Николаевна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный детский специалист стоматолог
Байбарина Елена Николаевна	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист неонатолог
Кучма Владислав Ремирович	главный внештатный специалист Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — главный специалист по гигиене детей и подростков

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 ноября 2008 г. № 622

ПОЛОЖЕНИЕ ОБ ЭКСПЕРТНОМ СОВЕТЕ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1. Экспертный совет в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее — Экспертный совет) является совещательным органом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее — Министерство), создаваемым в целях реализации функций Министерства по выработке государственной политики в сфере здравоохранения, повышения роли научных, образовательных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны и укрепления здоровья населения, усиления их ответственности за состояние и развитие системы здравоохранения.
2. Экспертный совет в своей деятельности руководствуется Конституцией Российской Федерации, федеральными конституционными законами, федеральными законами, указами и распоряжениями Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации, нормативными правовыми актами Министерства и настоящим Положением.
3. Экспертный совет действует на общественных началах.
4. Основными принципами деятельности Экспертного совета являются коллегиальность, компетентность, гласность, независимость, соблюдение норм профессиональной этики.
5. Основными задачами Экспертного совета являются:
 - а) участие в разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях;
 - б) участие в разработке предложений по совершенствованию системы оценки качества медицинской помощи, оказываемой населению;
 - в) экспертная оценка новых методов профилактики, диагностики, лечения, реабилитации и медицинских технологий;
 - г) участие в выборе приоритетных направлений научных медицинских исследований, их организации и координации;
 - д) участие в разработке предложений по оптимизации управления медицинскими кадрами, участие в реализации основных направлений кадровой политики:
 - участие в комплексной оценке кадрового обеспечения: уровня подготовки врачей, рациональности их размещения, профессионально-должностной структуры и эффективного использования медицинских кадров;
 - участие в определении кадрового профиля для каждого субъекта Российской Федерации;
 - участие в разработке прогноза развития кадрового потенциала здравоохранения с учетом перспектив ее развития;
 - участие в планировании и организации кадрового обеспечения здравоохранения по медицинским специальностям;
 - е) участие в разработке порядка и условий занятия профессиональной (медицинской и фармацевтической) деятельностью;
 - ж) обсуждение по предложению председателя Экспертного совета иных вопросов, относящихся к сфере здравоохранения.
6. Состав Экспертного совета утверждается приказом Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации.
В состав Экспертного совета включаются представители Министерства, федеральных служб и федерального агентства, подведомственных Министерству, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, председатель Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, главные внештатные специалисты Министерства.
7. Председателем Экспертного совета является Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации.
Председатель Экспертного совета осуществляет общее руководство, определяет направления работы Экспертного совета, организует его работу, осуществляет общий контроль над реализацией принятых Экспертным советом решений, распределяет обязанности между членами Экспертного совета.
Заместителем председателя Экспертного совета является один из заместителей Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации.
Председатель Экспертного совета (в его отсутствие заместитель председателя Экспертного совета) председательствует на заседаниях Экспертного совета.
8. Экспертный совет осуществляет свою работу во взаимодействии со структурными подразделениями Министерства, Министерства образования и науки Российской Федерации, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, с образовательными и научными организациями в сфере деятельности Министерства, другими заинтересованными ведомствами и организациями, а также общественными объединениями в сфере здравоохранения.

9. Экспертный совет собирается на заседания по мере необходимости, но не реже двух раз в год.
10. Заседания Экспертного совета проводятся в присутствии не менее двух третей членов Экспертного совета.

Решения Экспертного совета принимаются большинством голосов членов Экспертного совета, присутствующих на заседании. При равенстве голосов решающим является голос председательствующего на заседании Экспертного совета. Особое мнение члена Экспертного совета излагается в письменном виде и подписывается членом Экспертного совета.

По итогам заседания Экспертного совета оформляется протокол. Протокол заседания Экспертного совета подписывает председатель Экспертного совета или его заместитель, председательствовавший на заседании. Протокол заседания Экспертного совета рассылается всем членам Экспертного совета. Особое мнение члена Экспертного совета прилагается к протоколу заседания Экспертного совета.

11. Состав Экспертного совета пересматривается по мере необходимости, но не реже одного раза в год.
12. В составе Экспертного совета создаются профильные комиссии.

В состав профильных комиссий в установленном порядке включаются главные внештатные специалисты по соответствующим специальностям органов управления здравоохранением всех субъектов Российской Федерации, директора профильных научных организаций, ведущие ученые и специалисты, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций по специальности.

Председателем профильной комиссии является главный внештатный специалист Министерства. Председатель профильной комиссии определяет ее состав, формирует постоянно действующую рабочую группу в количестве 11 человек и план работы на год. В состав рабочей группы входят: председатель профильной комиссии, шесть главных внештатных специалистов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, три представителя профильных научных организаций, ведущих ученых и специалистов, представитель профессиональных медицинских обществ и ассоциаций по специальности. Состав профильной комиссии, рабочей группы и план работы на год утверждается заместителем председателя Экспертного совета.

Председатель профильной комиссии организует работу профильной комиссии и рабочей группы по выполнению заданий Экспертного совета и департаментов Министерства, на которые возложено организационно-методическое руководство Экспертным советом, распределяет обязанности между членами профильной комиссии.

Профильная комиссия:

- участвует в разработке стратегии развития соответствующей области и направления медицины и тактических решений по ее реализации с целью обеспечения современного уровня оказания медицинской помощи и санитарно-эпидемиологического благополучия населения;
- участвует в разработке нормативных правовых документов по профилю своей деятельности;
- участвует в организации внедрения современных медицинских и организационных технологий по соответствующим специальностям, повышении уровня санитарно-эпидемиологического надзора;
- участвует в формировании номенклатуры специалистов с высшим, послевузовским, средним медицинским и фармацевтическим образованием, специальностей научных работников по профильной проблеме.

Рабочая группа в установленном порядке готовит и вносит через соответствующее структурное подразделение Министерства предложения для рассмотрения на заседаниях Комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по рассмотрению порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов оказания медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях, Комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по рассмотрению вопросов развития кадрового потенциала, научной и образовательной деятельности в сфере здравоохранения.

Заседания профильной комиссии и рабочей группы проводятся по мере необходимости, но не реже одного раза в квартал. Заседание профильной комиссии считается правомочным, если на нем присутствует не менее половины членов профильной комиссии. Заседание рабочей группы считается правомочным, если на нем присутствуют все члены рабочей группы. Решения профильной комиссии и рабочей группы принимаются большинством голосов, присутствующих на заседании. При равенстве голосов решающим является голос председателя профильной комиссии. Особое мнение члена профильной комиссии излагается в письменном виде и подписывается членом профильной комиссии.

По итогам заседания профильной комиссии и рабочей группы оформляется протокол, который подписывает председатель профильной комиссии. Особое мнение члена профильной комиссии прилагается к протоколу заседания профильной комиссии.

Протокол заседания профильной комиссии в 3-дневный срок после проведения заседания направляется в департаменты Министерства, на которые возложено организационно-методическое руководство Экспертным советом.

**Каждый день в России
рак шейки матки
уносит **17** жизней¹.**

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

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.²
Защитите своё будущее
уже сегодня!

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

1. Злокачественные 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.

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

Всё, что возможно!



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз
педиатров
России

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

Шестая всемирная встреча экспертов по респираторным вирусам

Вена, Австрия, октябрь, 2008

29 СЕНТЯБРЯ — 1 ОКТЯБРЯ 2008 Г. В Г. ВЕНА (АВСТРИЯ) СОСТОЯЛАСЬ 6-Я ВСЕМИРНАЯ ВСТРЕЧА (GEM) ЭКСПЕРТОВ ПО РЕСПИРАТОРНЫМ ВИРУСАМ. ОТ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН В РАБОТЕ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПРИНИМАЛА УЧАСТИЕ ЗАВЕДУЮЩАЯ ОТДЕЛЕНИЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ Т.В. ТУРТИ. ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ ДОКЛАДЫ БЫЛИ ПОСВЯЩЕНЫ АКТУАЛЬНЫМ АСПЕКТАМ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНТИЦИАЛЬНОЙ И РИНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. РАССМАТРИВАЛИСЬ ВОПРОСЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНО-СИНТИЦИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЛАДЕНЦЕВ С ПОМОЩЬЮ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ (PALIVIZUMAB, MOTAVIZUMAB).

120

В обзоре результатов научных работ, проведенных в прошлом году, **Anne Greenough** (Великбритания) представила ряд исследований, посвященных факторам риска, предрасполагающим к тяжелому течению бронхоиолитов. Исследователи Janssen R. et al. изучали генетический полиморфизм у пациентов, госпитализированных с болезнями дыхательных путей, вызванных респираторно-синцитиальным (РС) вирусом. Было выявлено, что мутации полиморфизма в гене, отвечающем за врожденный иммунитет, имели тесную связь с развитием бронхоиолитов [1]. Также изучено влияние на организм ребенка целого ряда вирусов: гриппа, аденовируса, парагриппа, риновируса, человеческого метапневмовируса и др. Только у детей с РС-вирусной инфекцией отмечалась одышка с бронхообструктивным синдромом. В другом исследовании Kusel M. et al. показано, что при РС-вирусной инфекции наиболее частыми осложнениями являлись дыхательная недостаточность и гипоксия, что сопровождалось длительной госпитализацией. В когортном исследовании детей с высоким риском атопии изучены отдаленные последствия вирусной инфекции, перенесенной в раннем детском возрасте. Выявлено, что одышку с явлениями обструкции в 5 лет достоверно чаще имели дети, перенесшие инфекцию нижних дыхательных путей, вызванную РС-риновирусом, и имеющие риск атопии в возрасте до 2 лет [2]. В другом исследовании Huvarinen M.K. et al. выявлено, что показатели функции легких в 11-летнем возрасте достоверно хуже у детей, переболевших РС-вирусной инфекцией в раннем детском возрасте. Кроме того, при исследовании функции легких у детей школьного возраста, родившихся преждевременно и с бронхолегочной дисплазией, показатели были значительно хуже у тех детей, кто перенес, кроме того, РС-вирусную инфекцию в младенчестве [3].

Доклад **Robert Welliver** (США) был посвящен географическому и сезонному распространению РС-вирусной инфекции. Целью представленного исследования было изучение влияния метеорологических условий на распространенность РС-вирусной инфекции среди населения [4]. В этой связи был проведен круглогодичный мониторинг заболеваемости РС-вирусной инфекцией в девяти городах, которые заметно отличались по географическому местоположению и климату. Проводился корреляционный анализ погодных условий в каждой местности с регистрацией еженедельных или ежемесячных случаев РС-вирусной инфекции. Еженедельно заболеваемость РС-вирусной ин-

фекцией была связана с температурой окружающей среды бимодально: пик заболеваемости отмечался при температуре выше 24–30°C и при 2–6°C. Заболеваемость РС-вирусной инфекцией была самой высокой при относительной влажности 45–65% и была обратно пропорционально связана с ультрафиолетовым В-излучением. На территориях с постоянно высокой температурой окружающей среды и высокой влажностью деятельность РС-вируса (PCV) была непрерывна в течение года, достигая максимума летом и в начале осени. В умеренном климате деятельность PCV была максимальной в течение зимы, коррелируя с более низкой температурой окружающей среды. В областях, где температура окружающей среды оставалась более низкой в течение года, деятельность PCV также была почти непрерывной.

Отмечено, что заболеваемость РС-вирусной инфекцией существенна при высоких температуре и абсолютной влажности окружающей среды, что, возможно, отражает большую стабильность PCV в аэрозолях. Передача PCV в более прохладном климате обратно пропорционально связана с температурой окружающей среды. Вероятно, вирус более стабилен в более холодной окружающей среде. Радиация ультрафиолетового В-излучения может инактивировать вирус в окружающей среде или влиять на восприимчивость организма к PCV, изменяя сопротивление хозяина.

На распространенность РС-вирусной инфекции среди населения влияет много факторов, включая климатические условия и проведение профилактических мероприятий среди населения. Таким образом, выработка показаний для проведения профилактической терапии против РС-вирусной инфекции будет зависеть от местных эпидемиологических условий.

В презентации **Marcus Jones** (Бразилия) были представлены результаты исследований влияния недоношенности на функцию дыхательных путей и развитие легких. По мнению докладчика, обструктивные болезни легких у детей в некоторых случаях могут считаться осложнениями недоношенности, вследствие незрелости легких в сочетании с терапией кислородом и искусственной вентиляцией легких. Это особенно верно для младенцев, родившихся с низкой массой тела и тяжелой респираторной патологией. Некоторые недоношенные дети не имели тяжелых болезней дыхательной системы в периоде новорожденности, но при исследовании позднее у них было выявлено ухудшение

функций легких. Таким образом, можно предположить, что снижение функций дыхательной системы связано с недоношенностью, которая может способствовать развитию персистирующих обструктивных болезней легких.

Недавно опубликованные данные показали достоверное уменьшение максимального объема выдоха у здоровых недоношенных детей по сравнению с контрольной группой и референтными значениями, полученными в первые месяцы жизни [5, 6]. Снижение объема выдоха у недоношенных детей коррелировало с мужским полом ребенка, низким гестационным возрастом, курением в присутствии ребенка, повышенной прибавкой массы тела. Интересно, что объем выдоха был на 30% ниже у недоношенных детей мужского пола, причем, по опубликованным ранее данным, у доношенных младенцев такой разницы не отмечалось. Эти данные могут объяснить повышенную заболеваемость и смертность при заболеваниях дыхательной системы недоношенных детей мужского пола. Кроме того, при обследовании здоровых недоношенных детей на втором году жизни выявлено, что у них сохраняется «обструктивная модель» дыхательной системы, и нормализации функции дыхательных путей даже по мере роста легких не происходит.

Восстановление функции дыхательных путей у недоношенных детей может происходить позднее и сопровождаться улучшением показателей функции внешнего дыхания. Механизм сохранения сниженной функции внешнего дыхания у недоношенных детей не был выявлен. Тем не менее снижение функции внешнего дыхания может быть результатом недоразвития дыхательных путей, уменьшения эластичности легких вследствие нарушения альвеоляризации легочной паренхимы и также податливости (реактивности) дыхательных путей.

Доктор **Stephen Stick** (Австралия) предположил, что эпителий дыхательных путей играет существенную роль в патогенезе астмы, муковисцидоза (кистозного фиброза) и других хронических болезней дыхательных путей. Вместо того чтобы исследовать общие механизмы, которые управляют клеточными и молекулярными взаимодействиями между респираторными вирусами и эпителиальными клетками, возможен альтернативный подход, который состоит в исследовании того, как эпителий при определенных болезнях отвечает на присоединение респираторной вирусной инфекции. Чтобы понять влияние провоцирующих факторов, а также процессы восстановления при астме и муковисцидозе при присоединении острой респираторной вирусной инфекции, необходимо получить и исследовать эпителиальные клетки дыхательных путей. Изучение эпителиальных клеток, полученных от детей и взрослых с бронхиальной астмой, выявило иммунную дисрегуляцию, наличие воспалительного и восстановительного ответов. При муковисцидозе раннее воспаление респираторного тракта в ходе болезни происходит частично из-за провоспалительных ответов эпителия. Эти изменения важны для понимания патогенеза астмы и муковисцидоза, но данных о влиянии на ответ эпителия респираторных вирусов очень мало. В настоящее время существуют методы, дающие возможность получить эпителиальные клетки респираторного тракта в достаточном количестве, что позволяет провести исследование РНК, белка и клеточной функции. Используя эти методы, было выявлено, что эпителиальные клетки респираторного тракта, выделенные от детей с астмой, более восприимчивы к риновирусной инфекции, чем клетки от здоровых детей. Инфекция, вызванная риновирусом, вызывает чрезмерный двойной — воспалитель-

ный и апоптотический — ответ у детей с астмой по сравнению со здоровыми детьми. Восстановление дыхательного эпителия у больных бронхиальной астмой при заражении риновирусной инфекцией чаще отсрочено. При муковисцидозе ответ эпителия дыхательных путей на заражение риновирусной инфекцией был также гиперреактивен. Таким образом, было выявлено, что имеются определенные ответы эпителия при бронхиальной астме и муковисцидозе на респираторную вирусную инфекцию, и что эти ответы могут быть важны в патогенезе некоторых хронических болезней органов дыхания.

Octavio Ramilo (США) представил в своем докладе последние достижения в области профилактики РС-инфекции. Несмотря на значительное влияние РС-вирусной инфекции на здоровье детей и взрослых, развитие методов лечения было замедлено. Первичные усилия создать эффективную вакцину в 1960-е годы были неудачны и задержали создание эффективного препарата на многие десятилетия. Ribavirin был первым антивирусным препаратом, одобренным для лечения РС-вирусной инфекции в 1980-х гг., однако его использование осталось ограниченным по различным причинам. В 1980-е годы достижения в исследованиях нейтрализующих антител против РСВ привели к развитию и клиническому применению поликлонального иммуноглобулина с высокими титрами нейтрализующих антител против РСВ. Эффективность препарата была доказана сокращением продолжительности госпитализации при тяжелом течении РС-вирусной инфекции у детей из групп риска. Также была доказана ценность anti-PCV антител. Следующий шаг был сделан при развитии исследований по производству моноклональных нейтрализующих антител. Среди нескольких антител, изученных в клинических исследованиях, только Palivizumab продемонстрировал клиническую эффективность и был одобрен в 1998 г. FDA, а впоследствии другими регуляторными органами для предотвращения тяжелых инфекций, вызванных РСВ, у детей из групп риска.

Motavizumab (MEDI-524) — новый рекомбинантный гуманизированный иммуноглобулин IgG1 МАТ был получен из Palivizumab путем расширения anti-PCV нейтрализующей деятельности. Недавно была закончена третья фаза клинических исследований, сравнивающая Motavizumab и Palivizumab, которые использовались для предотвращения инфекции, вызванной РСВ у детей из групп риска. Применение Motavizumab показало 26%-ное сокращение числа госпитализаций по поводу инфекции, вызванной РСВ, по сравнению с Palivizumab. Кроме того, Motavizumab продемонстрировал 50%-ное сокращение заболеваемости РСВ-инфекцией и снижение числа респираторных инфекций, требующих амбулаторного лечения [7].

В последние годы в дополнение к anti-PCV антителам развивается множество альтернативных стратегий. В большинстве новых способов лечения против РСВ рассматриваются «малые» молекулы (наномолекулы) с антивирусной активностью. Однако самый инновационный подход — использование siRNAs («малые» молекулы, подавляющие репликацию РНК) со специфической anti-PCV активностью, которые откроют новую терапевтическую концепцию лечения человеческих болезней. Эти молекулы продемонстрировали превосходную противовирусную активность в моделях РС-вирусной инфекции на животных.

Доклад доктора **Peter LeSouef** (Австралия) был посвящен оценке роли генетических изменений в развитии обструктивного синдрома и астмы.

За прошедшие 20 лет все большее число генетических изменений связывают с астмой. Эти исследования опирались на понимание того, что фенотип астмы связан с атопией. Однако результаты недавно проведенных исследований показывают, что заболевание острой вирусной инфекцией дыхательных путей в раннем детском возрасте — намного более важный фактор риска для развития астмы, чем атопия. Действительно, инфекция, вызванная риновирусом человека, в раннем детском возрасте была более частой причиной бронхитов, чем респираторно-синтициальный вирус, а также наиболее частым фактором риска для развития астмы в будущем.

Новые исследования показали, что, возможно, потребуются изменение парадигмы формирования у детей обструктивных болезней дыхательных путей, например, бронхиальной астмы:

- респираторные вирусы играют значительно большую роль как причина бронхообструкции и астмы у детей, чем считалось ранее;
- риновирусная инфекция в раннем детском возрасте — более существенный фактор риска для развития астмы, чем атопия;
- доказано, что врожденный ответ иммунной системы у детей раннего возраста с обструктивным синдромом на вирусы изменен.

В настоящее время для решения указанных проблем все шире начинают использовать генетические исследования, результаты которых помогут лучше понять этиологию, патогенез и разработать эффективную терапию для обструктивного синдрома и астмы.

Еще один доклад, доктора **Renato Stein** (Бразилия), был посвящен роли вирусных инфекций нижних дыхательных путей в раннем детском возрасте на развитие рецидивирующей обструкции дыхательных путей и астмы в будущем. Респираторный синтициальный вирус наиболее часто вызывает тяжелое течение бронхитов у детей первого года жизни в зимнее время года и имеет сезонную зависимость. Исследователи из Аризоны оценили влияние заболевания, вызванного РС-вирусом в раннем детском возрасте, на возникновение персистирующей/рецидивирующей обструкции дыхательных путей [8]. Важным результатом данного исследования стал вывод: заболевания нижних дыхательных путей, вызванные РС-вирусом в первые 3 го-

да жизни, достоверно связаны с рецидивирующей обструкцией дыхательных путей на протяжении первого десятилетия жизни, что, вероятно, показывает уникальную роль РС-вируса.

Исследование, проведенное в Швеции среди детей, находящихся на стационарном лечении, показало, что дети, страдающие тяжелыми бронхитами, вызванными РС-вирусом, имели больший риск для развития обструктивного синдрома до тринадцати лет по сравнению с контролем [9].

Данные этих исследований были интерпретированы как свидетельство того, что тяжелые бронхиты, вызванные РС-вирусом, с вероятностью в 30–40% связаны с последующим развитием астмы.

Результаты недавних исследований также показали, что заболевания нижних дыхательных путей, вызванные риновирусом человека, распространены так же, как и вызванные РС-вирусом. И имеют такой же риск развития астмы у детей при их менее тяжелом клиническом течении.

В исследовании, посвященном выделению групп риска по развитию бронхитов, обструктивного синдрома и астмы, были использованы моноклональные антитела против РС-вируса на первом году жизни детей. Среди детей раннего возраста, получающих Palivizumab, было выявлено 50%-ное сокращение возникновения обструктивного синдрома в последующем.

Планируемые исследования, в том числе создание и использование новых вакцин против РС-вируса и риновируса человека в группах риска, должны дать лучшее понимание роли вирусных инфекций в раннем детском возрасте для этиологии астмы в детстве.

Важная роль в патогенезе формирования хронической бронхолегочной патологии принадлежит респираторно-синтициальной и риновирусной инфекции. Особенно тяжелое течение имеет острая респираторно-синтициальная инфекция у детей раннего возраста с перинатальной патологией. В связи с этим назрела насущная необходимость в разработке отечественной профилактической программы против РСВ-инфекции, в особенности для детей раннего возраста, родившихся преждевременно, длительно получавших искусственную вентиляцию легких, детей с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janssen R. et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes // *J. Infect. Dis.* — 2007. — V. 15, 196(6). — P. 826–834.
2. Kusel M. et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 119, № 5. — P. 1105–1110.
3. Hivarinen M.K. et al. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis // *Acta Paed.* — 2007. — № 96. — P. 1464–1469.
4. Yusuf S. et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus // *Epidemiol. Infect.* — 2007. — № 135. — P. 1077–1090.
5. Friedrich et al. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — № 173. — P. 442–447.
6. Friedrich et al. Growth rate of lung function in healthy preterm infants // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — № 176. — P. 1269–1272.
7. Carbonell-Estrany X. et al. PAS Annual Meeting. — 2007. — Abs. 8220.9.
8. Taussig L.M., Wright A.L., Morgan W.J. et al. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children // *Am. J. Epidemiol.* — 1989. — V. 129, № 6. — P. 1219–1231.
9. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 161, № 5. — P. 1501–1507.

Б.К. Шамов, С.М. Шарков, С.П. Яцык

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные взгляды на патогенез формирования мегауретера у детей

Пороки развития органов мочевой системы у детей по частоте и разнообразию занимают первое место среди пороков всех органов и систем, их доля среди эмбрио- и фетопатий превышает 40% [6, 15]. По данным ряда авторов, за последнее десятилетие наметилась тенденция к росту частоты патологии органов мочевой системы, что связано как с улучшением диагностики, внедрением современных скрининговых методов исследования, так и с реальным увеличением заболеваемости, что обусловлено большей чувствительностью метанефрогенной ткани, по сравнению с другими, к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [1–4].

Среди множества пороков развития мочевой системы одно из лидирующих мест занимает мегауретер. Частота мегауретера составляет 1 на 10 000. Заболевание может быть одно- или двусторонним [5–8]. Термин «мегауретер» (мегадолихоуретер, гидроуретер, уретерогидронефроз) предполагает расширение и увеличение длины мочеточника на всем его протяжении или в определенном сегменте. По мнению ряда авторов, мегауретер — врожденная аномалия мочеточника, которая характеризуется нейромышечной дисплазией его стенки, нарушением функциональной деятельности мочеточника, обструкцией или недостаточностью устья мочеточника или предпузырного отдела, дисплазией почечной ткани и вариантами дисфункции мочевого пузыря (часто скрытыми) [5, 9–11].

В детской урологической практике мегауретер — одна из важных причин почечных осложнений. Во-первых, застой мочи в мочеточнике и почечной лоханке не обеспечивает адекватной эвакуации проникающей в мочевые пути микробной флоры, которая вызывает хроническое воспаление почек (пиелонефрит). Во-вторых, патологическое воздействие на почечный кровоток оказывает повышенное давление в почечной лоханке. Исход хронического воспаления и нарушения почечного кровообращения — рубцевание почечной ткани с потерей функции (вторичное сморщивание почки, нефросклероз, развитие хронической почечной недостаточности) [12, 13]. Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию этой аномалии, нет единого мнения в отношении этиологии и патогенеза. Об этом свидетельствует и тот факт, что практически на каждом международном форуме урологов обсуждают различные аспекты проблемы мегауретера [14, 15].

В настоящее время различают следующие основные формы мегауретера: обструктивный, рефлюксирующий, необструктивный и нерефлюксирующий (ахалазия), пузырнозависимый [5, 16–18].

♦ Обструктивная форма связана с нарушением оттока мочи на уровне пузырно-мочеточникового сегмента вследствие органических препятствий или функциональных нарушений.

♦ Рефлюксирующая форма обусловлена забросом мочи в почку с нарушением замыкательного и эвакуаторного механизмов пузырно-мочеточникового сегмента.

♦ Необструктивный нерефлюксирующий мегауретер (ахалазия мочеточника) возникает вследствие незрелости нервно-мышечных структур стенки мочеточника.

♦ Пузырнозависимый мегауретер развивается на фоне нейрогенных дисфункций мочевого пузыря (детрузорно-сфинктерная диссинергия), инфравезикальной обструкции, цистита, травм мочевого пузыря.

Патогенетические аспекты обструктивного мегауретера достаточно широко освещены в литературе [5, 7, 10, 19, 20]. Гистологическое исследование пузырно-мочеточникового сегмента при обструктивном мегауретере выявляет локальный дефицит мышечных волокон с гипертрофией циркулярных мышечных пучков непосредственно выше сегмента. Этот участок описан как адинамический дистальный сегмент, который приводит к обструкции. По данным ряда авторов, степень обструкции напрямую коррелирует с процентным содержанием циркулярных волокон. На основании гистологической картины выделяют 3 формы обструктивного мегауретера: (1) с плотной коллагеновой инфильтрацией терминального отдела мочеточника; (2) с циркулярной мышечной гипертрофией дистального отдела мочеточника; (3) с различной степенью мышечной дисплазии [21, 22].

Для данной патологии характерны 3 типа поражения структуры мочеточника: (1) сегментарная дисплазия мышц, представленная мышцами эмбрионального типа с выраженной нейтрофильной и лимфоидной инфильтрацией (функция мочеточника при этом характеризуется умеренным снижением двигательной активности); (2) тотальная дисплазия мышц с лимфопролиферативным воспалением, образованием лимфоидных фолликулов (значительная утрата сократительной активности мочеточника); (3) фиброзно-эпителиальная дисплазия всех слоев мочеточника (с полной потерей его функции). У детей с двусторонним мегауретером выявляют 2-й и 3-й типы поражения мочеточника [5].

В настоящее время обнаружено увеличение степени отложения коллагена в области дистального отдела мочеточника между собственной пластинкой слизистой оболочки и мышечными пучками. Патоморфологические изменения выражаются также в хаотичном расположении мышечных волокон наряду с увеличением интерстициальной соединительной ткани в области пузырно-мочеточникового сегмента [10, 21, 23].

В недавних исследованиях установлено, что запоздалое сегментарное развитие мышц дистального сегмента мочеточника может быть связано с воздействием трансформирующего фактора роста β (TGF β) [22]. Этот цитокин тормозит дифференцировку гладкомышечных клеток стенки мочеточника, вызывает их гипоплазию, стимули-

рует продукцию коллагена I, II, III типов, оказывает провоспалительное действие, что приводит к развитию функционального типа обструкции мочеточника [20]. Наличие обструкции мочевого тракта дополнительно стимулирует продукцию TGF β , что приводит к формированию порочного круга. Постепенное исчезновение этого фактора и одновременное возобновление мышечной пролиферации (за счет относительно большого количества юных форм лейомиоцитов, способных к делению, которые могут обеспечить репарацию мышечного слоя и развитие стенки мочеточника), по-видимому, объясняет возможность самостоятельного разрешения обструктивного мегауретера [24].

Изучение иммуногенетических параметров выявило связь развития мегауретера с наличием в тканях определенных антигенов HLA-комплекса. Установлено, что при данных уропатиях существует связь с антигенами HLA-B8, HLA-A2B17 и HLA-A3B13. Присутствие указанных иммуногенетических признаков в фенотипе индивидов увеличивает риск развития заболевания в 2,1–8,5 раза [7].

В основе возникновения рефлюксирующего мегауретера лежит длительное воздействие на стенку мочеточника повышенного давления мочи при пузырно-мочеточниковом рефлюксе, приводящее к дилатации коллекторной системы почки и мочеточника. Причиной пузырно-мочеточникового рефлюкса может быть нарушение функции клапанного механизма пузырно-мочеточникового соустья. Эвакуаторный и замыкательный механизмы пузырно-мочеточникового сегмента состоят из двух компонентов — активного и пассивного. Уродинамика в пузырно-мочеточниковом сегменте определяется соотношением двух сил: действующей на клапан и сопротивления клапана. Наличие и отсутствие движения мочи в пузырно-мочеточниковом сегменте определяется преоб-

ладанием одной из этих сил. Если сила, действующая на клапан, больше силы сопротивления клапана, то моча проходит через пузырно-мочеточниковый сегмент (при положительном перепаде давлений — из мочеточника в мочевой пузырь, при отрицательном — из мочевого пузыря в мочеточник). Если силы равны, то ток мочи отсутствует. Сопротивление клапана пузырно-мочеточникового соустья нарушается вследствие диспластического процесса, укорочения интрамурального отдела мочеточника, дистопии устья мочеточника (врожденные предпосылки пузырно-мочеточникового рефлюкса). Однако даже при нормально функционирующем клапане пузырно-мочеточникового сегмента, преобладающее действие повышенного давления при инфравезикальной обструкции может приводить к возникновению рефлюкса (пузырнозависимый мегауретер).

Поскольку вне акта мочеиспускания предотвращение обратного тока мочи из мочевого пузыря в мочеточник осуществляется пассивным клапанным механизмом, то при недостаточности этого механизма возникает рефлюкс вне мочеиспускания (пассивный рефлюкс). Активный клапанный механизм (в начале акта мочеиспускания возникает активное сокращение мышц треугольника Льюто, приводящее к вытягиванию подслизистого и интрамурального отделов мочеточника, сжатию предпузырного отдела мочеточника мышцами муфты Вальдейера) включается только во время акта мочеиспускания. Поэтому его недостаточность обуславливает появление рефлюкса в момент мочеиспускания (активный рефлюкс) [25].

Таким образом, современное понимание этиологии и патогенеза мегауретера у детей включает в себя гистологические, гистохимические, цитологические и иммунологические аспекты, изучение которых представляется перспективным направлением в детской урологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. — Т. 2. — СПб.: Пит-Тал, 1997. — С. 296–340.
2. Державин В.М., Казанская И.В., Вишневский В.Л. Диагностика урологических заболеваний у детей. — Л.: Медицина, 1984. — С. 214.
3. Довлатян А.А. Оперативное лечение нервно-мышечной дисплазии мочеточника // Урология. — 2005. — № 3. — С. 38–43.
4. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. — М.: Медицина, 1990. — С. 5–32.
5. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. — Т. 2 — М.: Медицина, 1998. — С. 356.
6. Левицкая М.В., Голоденко Н.В., Красовская Т.В. и др. Дифференциальный подход к лечению нерефлюксирующего мегауретера у новорожденных // Детская хирургия. — 2003. — № 6. — С. 22–25.
7. Нунов Р.М. Хирургическое лечение мегауретера новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — С. 21.
8. Оперативная хирургия с топографической анатомией детского возраста / Под ред. Ю.Ф. Исакова, Ю.М. Лопухина. — М.: Медицина, 1989. — С. 504–507.
9. Основы детской урологии и нефрологии / Под ред. С.Д. Голигорского. — Киев: Здоровье, 1973. — С. 69–85.
10. Пугачев А.Г., Кудрявцев Ю.В., Воронович В.Д. Отдаленные результаты оперативного лечения нейромышечной дисплазии мочеточников у детей // Урология. — 2003. — № 6. — С. 58–60.
11. Пытель А.Я., Пугачев А.Г. Очерки по детской урологии. — М.: Медицина, 1977. — С. 207–244.
12. Разин М.П. Врожденные обструктивные уропатии и вторичный пиелонефрит у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Пермь, 2007. — С. 6–38.
13. Руководство по клинической урологии / Под ред. Ф.М. Ханно, С.Б. Малковича, А. Дж. Вейна. — М.: МИА, 2006. — С. 516–519.
14. Трудный диагноз в урологии / Под ред. Д.Л. Мак-Каллаха. — М.: Медицина, 1997. — С. 169–206.
15. Хирургические болезни у детей / Под ред. Ю.Ф. Исакова. — М.: Медицина, 1998. — С. 289–291.
16. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Обструктивная уропатия // Урология. — 2005. — № 4. — С. 73–76.
17. Яцык П.К., Звара В., Стойкович И. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей / Под ред. П.К. Яцыка. — М.: Медицина, 1990. — С. 16–19, 33.
18. Arena F., Baldari S., Proietto F. et al. Conservative treatment in primary neonatal megaureter // European J. Pediatric surgery. — 1998. — V. 6. — P. 347–351.
19. Beurton D. et al. Clinical pediatric urology. — V. 2. — Philadelphia: W.B. Saunders company, 1986. — P. 803.
20. Dawn L., McLellan, Alan B. Retik et al. Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter // J. Urol. — 2002. — V. 168. — P. 2177–2180.
21. Kelalis P.P., King L.R., Belman A.B. Clinical pediatric urology. — V. 2. — Philadelphia: W.B. Saunders company, 1992. — P. 803.
22. Oliveira E.A., Diniz J.S., Rabelo E.A. et al. Primary megaureter detected by prenatal ultrasonography: conservative management and prolonged follow-up // Int. Urol. Nephrol. — 2000. — V. 32, № 1. — P. 13–18.
23. Romeo G., Nicotina P.A., Arena F. et al. Role of Transforming Growth Factor-Beta in the pathogenesis of primary obstructive megaureter. Histological and immunocytochemical study // Med. Surg. Ped. — 1995. — V. 17. — P. 213–218.
24. Simoni F., Vito L., Pizzini C. et al. Megaureter: classification, pathophysiology, and management // Pediatr. Med. Chir. — 2000. — V. 36, № 4. — P. 15–24.
25. Smith C. et al. Megaureter classification // Med. Surg. Ped. — 1977. — V. 17. — P. 112–113.

Конференция молодых ученых

От редакции:

12 сентября 2008 г. состоялась конференция молодых ученых, посвященная 245-летию Научного центра здоровья детей РАМН. С докладами на конференции выступили молодые специалисты НЦЗД РАМН, ММА им. И.М. Сеченова, НИИ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава. В рамках конференции состоялась постерная сессия, в которой приняли участие молодые ученые Центра. Выступление участников конференции оценивали члены Ученого Совета НЦЗД, ведущие специалисты Центра. Подарки победителям конференции были предоставлены компанией «Проктер энд Гамбл».

Победители и лауреаты:

I место: Чистякова В.П. — клинический ординатор НЦЗД РАМН;

II место: Гудкова Е.Ю. — научный сотрудник отделения ревматологии НЦЗД РАМН;

III место: Дарманян А.С. — научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения НЦЗД РАМН.

Лучший постерный доклад: Плякин В.А. — научный сотрудник хирургического отделения НЦЗД РАМН.

Приз зрительских симпатий: Тихомирова Е.А. — научный сотрудник отделения функциональной диагностики НЦЗД РАМН.

Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности липидного обмена у детей с юношеским анкилозирующим спондилоартритом

125

Актуальность. В ряде исследований доказано, что пациенты, страдающие ревматоидным артритом, имеют меньшую продолжительность жизни и большее количество сердечно-сосудистых заболеваний, чем в популяции. Подобных исследований для пациентов со спондилоартритом не проводили, однако это заболевание также может протекать с высокой активностью и поражением внутренних органов. Одним из важных факторов риска раннего развития сердечно-сосудистой патологии является атерогенный сдвиг липидного спектра сыворотки крови.

Цель исследования: оценка особенностей липидного обмена у детей, страдающих ювенильным спондилоартритом (ЮСА).

Пациенты и методы. Обследованы 25 детей в возрасте 13 ± 4 года (от 6 до 17,8). Из них у 14 (56%) активность была 0–I, у 6 (24%) — II, у 5 (20%) — III степени. У всех больных определяли сывороточную концентрацию общих липидов (ОЛ), общего холестерина (ОХол), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП), низкой плотности (ХЛПНП) и очень низкой плотности

(ХЛПОНП). Индекс атерогенности (ИАт) рассчитывали по формуле $[(\text{ХЛПНП} + \text{ХЛПОНП}) : \text{ХЛПВП}]$. Статистическую обработку материала проводили с использованием SPSS10.

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение сывороточной концентрации ХЛПВП с ростом активности болезни ($p = 0,029$) и повышение значения ИАт с пограничным значением ($p = 0,054$). Определена отрицательная связь уровня ХЛПВП со значением СОЭ ($r = -0,54$; $p = 0,002$) и с концентрацией СРБ в сыворотке ($r = -0,654$; $p \leq 0,001$). Обнаружена положительная корреляция ИАт с сывороточной концентрацией СРБ ($r = 0,601$, $p \leq 0,001$) и с СОЭ ($r = 0,553$, $p \leq 0,001$). При этом у детей с минимальной активностью болезни значение ИАт превышает нормальное в 64,3% случаев, с умеренной активностью — в 83,3%, с высокой активностью — в 100%.

Заключение. У детей с ЮСА выявлен атерогенный сдвиг липидного спектра сыворотки крови, что может привести к раннему развитию у них атеросклеротического поражения сосудов. Адекватная иммуносупрессивная терапия может привести к снижению риска раннего развития сердечно-сосудистой патологии у этих больных.

А.С. Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Показания к антибактериальной терапии при острых тонзиллитах у детей

Ангина и хронический тонзиллит — одна из серьезнейших и актуальных проблем здравоохранения не только в России, но и в странах Европы и США. Нерациональная те-

рапия ангин — нередкая причина формирования хронического тонзиллита, причем его частота увеличивается с возрастом. Другая сторона проблемы рациональной тера-

пии острого тонзиллита — регионарные и системные осложнения. Возбудителями острого тонзиллита могут быть как вирусы, бактерии, так и простейшие, грибы. По данным литературы, в 90% случаев острые тонзиллиты имеют вирусную этиологию (аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Эпштейна–Барр, Коксаки вирус и др.) Основной бактериальный возбудитель — β -гемолитический стрептококк группы А, обуславливающий 25–30% всех случаев острых бактериальных ангин, а также стрептококки групп G и C; более редкие возбудители — гонококки, анаэробы, дифтерийная палочка.

При развитии острого воспаления глотки чрезвычайно важно провести дифференциальный диагноз между вирусной этиологией заболевания, при которой системная антибиотикотерапия не показана, и бактериальным тонзиллитом, требующим назначения определенных антибактериальных препаратов. Вирусные тонзиллиты наблюдают намного чаще бактериальных, но антибактериальную терапию получают почти 100% детей с тонзиллитом из-за трудности дифференциальной диагностики. Одна из целей нашего исследования — выявление дополнительных признаков тонзиллитов различной этиологии для уменьшения частоты проведения ненужной антибактериальной терапии.

В исследование вошли 134 ребенка в возрасте от 10 мес до 18 лет с острым тонзиллитом (острым воспалением небных миндалин). Наблюдаемые нами случаи тонзиллитов были условно разделены на бактериальные и вирусные; дополнительно была выделена группа тонзиллитов, вызванных вирусом Эпштейна–Барр. В нашем исследовании частота вирусных тонзиллитов составила 81%, бактериальных — 19%. В исследовании показано, что наличие синдрома острого тонзиллита с наложениями в лакунах миндалин, высокого лейкоцитоза, повышенного уровня СРБ и других маркеров воспаления, синдрома лимфаденита, не всегда свидетельствует о наличии бактериальной инфекции; а также отображены основные клинические критерии дифференциальной диагностики острых тонзиллитов. Показанием к антибактериальной терапии служит острый тонзиллит без иных катаральных явлений, с лимфаденитом, выраженным синдромом интоксикации, высоким нейтрофильным лейкоцитозом, а также с повышением уровня АСЛ-О или выявлением β -гемолитического стрептококка группы А в мазке из зева. Если ребенок уже получает терапию антибиотиком и у него сохраняется лихорадка более 48 ч от начала лечения (или получен отрицательный результат посева на β -гемолитический стрептококк группы А), антибактериальную терапию следует отменить.

А.А. Емельянов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Гигиеническое обоснование условий воспитания и оздоровления детей с нарушениями зрения в специализированных дошкольных образовательных учреждениях

Цель исследования: проведение гигиенической оценки условий воспитания и оздоровления детей с нарушениями зрения, обучающихся в специализированных детских дошкольных учреждениях. В исследовании впервые дана комплексная оценка состояния здоровья дошкольников с нарушениями зрения, обучающихся в специализированных ДОУ для детей с нарушением зрения. Выявлены особенности заболеваемости, физического развития и психологического статуса слабовидящих детей.

В ходе исследования установлено, что организация воспитания и оздоровления детей в специализированных ДОУ имеет профилактический и оздоровительный эффект, соответствует функциональным возможностям и состоянию здоровья дошкольников с нарушением зрения. Об этом свидетельствует сниженный уровень функциональных заболеваний у слабовидящих детей из спе-

циализированного ДОУ по сравнению с дошкольниками из детских садов общего типа. Однако эффективность оздоровительных мероприятий может быть повышена за счет оптимизации организации воспитательного, образовательного и лечебно-коррекционного процессов. В работе научно обоснованы пути повышения эффективности оздоровления дошкольников с нарушением зрения на основе гигиенической оптимизации организации их воспитания в специализированных ДОУ. Также разработаны практические рекомендации и пути гигиенической оптимизации организации воспитания и оздоровления дошкольников с нарушением зрения. Внедрение полученных результатов в практику позволит повысить эффективность санитарно-эпидемиологического надзора за образовательной и оздоровительной деятельностью специализированных дошкольных образовательных учреждений для детей с нарушениями зрения.

Е.М. Ибрагимова

НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, Москва

Гигиеническая оценка организации обучения подростков с разными возможностями в профессиональных колледжах

Актуальность. В профессиональных колледжах в настоящее время интегрированы разные уровни подготовки для обучения подростков, отличающихся по функциональным возможностям. Организация и объемы нагрузки определяются учебными программами без достаточного физиолого-гигиенического обоснования.

Цель исследования: гигиеническая оценка существующих форм профессиональной подготовки для определения соответствия функциональным возможностям учащихся.

Пациенты и методы. Объект исследования: учащиеся с разными возможностями (выпускники 9-х классов общеобразовательных школ, классов коррекции и вспомогательных школ), обучающиеся профессиям строительного профиля. Методы: гигиенические методы для оценки режима и условий обучения, физиологические методы (корректирующая проба, АД и пульс, психологические тесты), качество жизни, заболеваемость (по данным медицинской документации).

Результаты. Установлены выраженные различия в уровне работоспособности, функциональных возможностях учащихся, обучающихся по разным программам. Показана необходимость дифференциации учебной нагрузки для основного контингента подростков, обучающихся по программам подготовки квалифицированных рабочих, по годам обучения с учетом возраста. Установлено, что учащиеся с ограниченными возможностями (выпускники вспомогательных школ) имеют сниженную работоспособность и более высокую тревожность по сравнению с другими учащимися. Обоснована необходимость оптимизации режима обучения и снижения объема учебной нагрузки для этой группы учащихся. Показано, что для учащихся профессионального колледжа характерна высокая распространенность социальных и поведенческих факторов риска, в том числе проживание в неполных семьях. Сниженный социальный статус и распространенность вредных привычек наряду с учебно-производственными факторами влияют на адаптивные возможности учащихся.

127

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2008 / ТОМ 5 / № 6

Т.А. Каневская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гормональный и иммунный статус подростков с хирургической патологией репродуктивной сферы

Актуальность. Демографические показатели свидетельствуют об увеличении частоты инфертильного состояния мужчин, достигающей 30–50%. Многие дисфункции органов репродуктивной системы у мужчин, приводящие к нарушению фертильности, начинаются в детском и юношеском возрасте. Следовательно, вопросы раннего выявления, диагностики и профилактики заболеваний органов

репродуктивной сферы — актуальная проблема современной медицины. Тактика лечения и стандарты, предусматривающие использование только хирургических методов без реабилитации и контроля репродуктивной функции, безвозвратно устарели. В отделении уроандрологии НЦЗД РАМН разработан алгоритм ведения мальчиков, оперированных по поводу варикоцеле, паховой гры-

жи, сперматоцеле. В настоящее время известно, что яички представляют собой сложный в морфофункциональном отношении орган, ответственный за синтез и секрецию тестостерона, производство достаточного количества сперматозоидов. В клетках Сертоли синтезируется ингибин В — гликопротеин, состоящий из двух субъединиц: α и β . У взрослых мужчин уровень ингибина В положительно коррелирует с количеством и качеством спермы, у пациентов с варикоцеле в 60% случаев после оперативного лечения отмечается повышение уровня ингибина В, улучшение сперматогенеза, снижение уровня ФСГ. Уровень ингибина В и ФСГ является наиболее специфичным и чувствительным маркером сперматогенеза у взрослых мужчин. У ряда больных, которые в детстве и юношестве перенесли операции на органах репродуктивной сферы и имеют нарушение фертильности, обнаруживаются антитела к ткани яичка, антиспермальные антитела, что считается одним из механизмов развития атрофии яичек, маркером нарушения сперматогенеза, индикатором поражения тестикулярной ткани. Антиспермальные антитела у фертильных мужчин выявляют с частотой 0–2%, а у мужчин с бесплодием — 35%. Антиспермальные антитела выявляют после вазэктомии, травмы яичка, при бактериальных и вирусных инфекциях (вирусный орхит, инфекции, передающиеся половым путем).

Цель исследования: оценить изменения в гормональном, иммунологическом статусе мальчиков пубертатного периода, перенесших оперативные вмешательства на

органах репродуктивной сферы. Задачи исследования: выявить маркеры ранних функциональных нарушений (уровень ингибина В, антиспермальных аутоантител) в становлении репродуктивной функции на основании оценки гормонального и иммунологического статуса; оценить влияние перенесенных оперативных вмешательств на становление репродуктивной функции у мальчиков; разработать и внедрить алгоритм обследования и диспансерного наблюдения мальчиков с хирургической патологией в условиях специализированных отделений и поликлиник.

Пациенты и методы. Предполагается обследовать 70 мальчиков с хирургической патологией органов репродуктивной сферы; контрольную группу составят 30 здоровых мальчиков со стадией полового развития G4–G5 по Таннеру. Методы исследования: клинический осмотр с оценкой уровня физического развития, полового развития; исследование уровня гормонов: ФСГ, ЛГ, тестостерона, стероидсвязывающего глобулина, а также ингибина В до операции, через 1 и 6 мес после операции; определение уровня антиспермальных антител в сыворотке крови до операции, через 1 и 6 мес после операции; УЗИ яичек, простаты с доплеровским исследованием; статическая сцинтиграфия яичек.

Ожидаемые результаты. Предполагается оценить динамику изменения уровня ингибина В, антиспермальных тел в сыворотке крови до и после операции; выявить маркеры нарушения фертильности.

Н.В. Осипова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ультразвуковая характеристика поражения коленных суставов при ювенильных артритах

Актуальность. Ювенильные артриты — ювенильный ревматоидный (ЮРА) и ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮСА) — тяжелые инвалидизирующие заболевания, характеризующиеся хроническим воспалительным поражением суставов. Клиническая оценка боли и других признаков поражения суставов представляет определенные трудности, особенно у детей, получающих противовоспалительную терапию. В последнее время все больше внимания уделяется ультразвуковому исследованию как неинвазивному методу оценки ранних суставных поражений при различной патологии опорно-двигательного аппарата.

Цель исследования: установление характерных ультразвуковых признаков поражения коленных суставов при ювенильных артритах.

Пациенты и методы. Обследованы 97 детей с различными вариантами течения ЮРА и 16 детей с ЮСА в возрасте

от 10 мес до 17 лет 2 мес. Длительность болезни составила от 1 мес до 14 лет 2 мес. Ультразвуковое исследование коленных суставов с доплерографической оценкой кровотока проводили с помощью аппарата Logiq-9 линейным датчиком с широким диапазоном частот. При исследовании оценивали состояние сухожильно-связочного аппарата сустава, состояние менисков и надколенника, кортикального слоя костей, образующих сустав (бедренной и большеберцовой), гиалинового хряща, наличие жидкости в полости сустава и суставных сумках, степень васкуляризации сустава.

Результаты. У пациентов с ЮРА наиболее частым ультразвуковым признаком поражения коленных суставов было утолщение гиалинового хряща с наличием в нем гиперэхогенных разрастаний (68,1% случаев). Выпот в полость сустава или суставные сумки при ЮРА отмечен в

48,9% случаев; изменения кортикального слоя костей (неровность и прерывистость контура, гиперэхогенные утолщения) — в 44,2%; истончение гиалинового хряща — в 36,1%. Выраженные изменения кортикального слоя костей и надколенника, гиперэхогенные разрастания в гиалиновом хряще и выпот в полости коленного сустава значительно чаще отмечали при системном варианте ЮРА по сравнению с поли- и пауциартикулярным. У пациентов с ЮСА самым частым ультразвуковым признаком было истончение гиалинового хряща — 66,7% случаев; выпот в суставе отмечен в 41,7% случаев, гиперэхогенные разрастания в гиалиновом хряще — в 30,6%; изменения кортикального слоя костей — в 27,8%. При анализе распространенности различных ультразвуковых признаков поражения суставов в зависимости от длительности болезни установлено, что при ЮРА выпот в полости коленного сустава, выраженные изменения кортикального слоя костей и истончение гиалинового хряща значительно чаще наблюдались при длительности болезни более 2 лет. Наличие гиперэхогенных разрастаний в толще хряща в целом по группе

пациентов с ЮРА не зависело от длительности болезни. У пациентов с ЮСА все отмеченные ультразвуковые признаки поражения коленных суставов значительно чаще наблюдались при длительности болезни более 2 лет. Особую подгруппу составили пациенты с ювенильными артритами, у которых отсутствовали жалобы и клинические признаки поражения коленных суставов (21 ребенок), а также дети, имевшие клинические признаки поражения одного сустава (41 ребенок). Ультразвуковое исследование данной подгруппы позволило выявить характерные изменения коленных суставов в 82% случаев при отсутствии клинической симптоматики.

Заключение. Ультразвуковая картина поражения коленных суставов имела свои особенности при различных вариантах течения ЮРА и при ЮСА как в зависимости от клинической картины поражения суставов, так и от длительности болезни. Наиболее частый и ранний признак поражения сустава при ЮРА — наличие гиперэхогенных разрастаний в толще гиалинового хряща, при ЮСА — истончение гиалинового хряща.

Е.А. Тихомирова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Прогностическое значение неинвазивного электрокардиологического исследования у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Актуальность: гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется разнообразием клинических проявлений, вариантов течения и прогноза, что определяет необходимость поиска доступных прогностических критериев.

Цель исследования: определение диагностических и прогностических возможностей ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ (с оценкой дизритмий и анализом вариабельности ритма сердца) у детей с ГКМП в анамнезе.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты обследования, лечения и длительного катамнестического наблюдения 70 больных ($11 \pm 3,8$ года) с диагнозом ГКМП.

Результаты. Нарушение внутрисердечной проводимости выявлено у 60% детей, при этом только нарастающее нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса, выявленное у 10% больных, указывало на прогрессирующее течение заболевания. Появление инфарктоподобных изменений на ЭКГ также характеризовало прогрессирующее

течение ГКМП. Нарушение атриовентрикулярной проводимости имело место у 17% больных, в 3% случаев атриовентрикулярная блокада носила дистальный характер, что привело к летальному исходу заболевания. Желудочковая аритмия высоких градаций в начале исследования отмечалась у 37% больных, при проспективном наблюдении их количество возросло до 68%, причем частота желудочковой аритмии у больных с необструктивной и обструктивной формой заболевания составила 40 и 43% соответственно. Среди обследованных больных с желудочковой аритмией I–II градации летальный исход был отмечен в 15%, III–IV градации — в 21%, V градации — в 67% случаев. Чувствительность и специфичность для желудочковой тахикардии составили 40 и 90% соответственно. Нами было определено влияние вегетативной нервной системы на формирование патологической желудочковой активности у больных с ГКМП. Так, у пациентов

с желудочковой аритмией имела недостаточность вагусных механизмов регуляции преимущественно в дневные часы. Схожие изменения показателей variability сердечного ритма наблюдали у больных с синкопальными состояниями в анамнезе. При проспективном наблюдении динамика показателей variability сердечного ритма зависела не столько от возраста, сколько от характера течения и исхода заболевания. Ухудшение функционального состояния миокарда сопровождалось нарушением вагосимпатического баланса. Только у больных с летальным исходом отмечалось в динамике двукратное снижение таких показателей временного анализа, как rMSSD и pNN50 (как среднесуточных, так и дневных), снижение общей мощности спектра в 2–12 раз, снижение мощности низкочастотных волн в 2–3 раза, а высокочас-

тотных волн — в 4–6 раз. Выраженное снижение всех показателей variability сердечного ритма было ассоциировано с наличием случаев внезапной смерти в семье. Чувствительность и специфичность как минимум двукратного снижения показателей variability сердечного ритма составили 91 и 51% соответственно.

Заключение. Критериями неблагоприятного прогноза и прогрессирующего течения ГКМП у детей являются случаи внезапной смерти в семье, наличие в анамнезе синкопе, появление инфарктоподобных изменений на ЭКГ и нарастающее нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса, желудочковая аритмия высоких градаций, дистальная атриовентрикулярная блокада I–II степени, нарастание вагосимпатического баланса и прогрессивное снижение всех показателей variability сердечного ритма.

О.О. Хандамирова

ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

130

Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Актуальность. В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника со значительным «омоложением» этой патологии. Несмотря на актуальность данной проблемы, в настоящее время остаются неизвестными механизмы возникновения воспалительных заболеваний кишечника и основные этиологические факторы.

Цель исследования заключалась в изучении влияния липополисахаридов (ЛПС) и мурамилдипептида (МДП) на экспрессию генов основных про- и противовоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Пациенты и методы. Обследованы 20 детей в возрасте 10–14 лет. Диагноз ВЗК был подтвержден морфологически. Материалом для исследования служили моноциты периферической крови, выделенные методом иммуномагнитной сепарации, с применением Dynabeads MyPure Monocyte Kit 2 for Untouched human cells (Invitrogen, Норвегия). Выделенные клетки были простимулированы мурамилдипептидом и липополисахаридом в течение 24 ч

с последующим определением уровня цитокинов путем цитометрии (FlowCytomix Pro) в четырех образцах: клетки без стимуляции, клетки, активированные ЛПС, клетки, активированные МДП, и клетки, простимулированные ЛПС + МДП.

Результаты. Во всех исследуемых образцах моноцитов периферической крови детей, больных ВЗК, отмечалось увеличение спонтанной продукции IL 8, что отличало их от образцов контрольной группы. Стимуляция липополисахаридом и мурамилдипептидом, как изолированная, так и совместная, приводила к увеличению выброса IL 8 по сравнению с нестимулированными пробами. Нами не было выявлено статистически значимых изменений концентраций IL 6, IL 10, IL 2, IL 5, IL 4, IFN γ , IL 12p70, TNF β , TNF α , IL 1 β как в стимулированных, так и нестимулированных пробах.

Заключение. Пептиды бактериальных оболочек способны активировать выброс IL 8 моноцитами у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, что указывает на возможную роль микробных агентов в возникновении и персистенции иммунного воспаления в стенке кишки.

В.П. Чистякова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Цитогенетический статус детей с муковисцидозом и врожденными пороками развития легких

Актуальность. Неинвазивный микроядерный метод на эксфолиативных клетках человека за последние годы находит все более широкое применение для оценки цитогенетического действия факторов окружающей среды. Однако в последнее время установлено, что уровни цитогенетических и цитологических показателей различаются также у людей с хроническими заболеваниями, в том числе у детей и взрослых с различной бронхолегочной патологией — альвеолитами, саркаидозом, туберкулезом, бронхиальной астмой.

Цель исследования: изучение цитогенетического статуса детей с муковисцидозом и врожденными пороками развития легких.

Пациенты и методы. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования было проанализировано 45 000 эпителиальных клеток слизистой оболочки щеки 45 детей с различной патологией бронхолегочной системы, наблюдавшихся в клинике в 2006–2007 гг., в том числе 14 детей с муковисцидозом, 19 детей с врожденными пороками развития бронхолегочной системы и 12 детей контрольной группы. Для взятия клеток слизистой оболочки щеки использовали стерильные деревянные шпатели. Окраску препаратов проводили 2,5% раствором ацетоорсеина, цитоплазму докрашивали 1% раствором светлого зеленого. Анализ препаратов производили с помощью светового микроскопа в проходящем свете, используя фильтр с масляной иммерсией при увеличении 1000. Подсчитано по 1000 эпителиальных клеток слизистой оболочки щеки от каждого человека. Анализировались отдельно лежащие неповрежденные клетки с хорошо окрашенной цитоплазмой и неповрежденной клеточной оболочкой. В каждой клетке оценивали наличие микроядра, протрузии, ядра атипичной формы, двух ядер, ядер с перетяжками, перинуклеарной вакуоли, вакуолизации ядра, конденсации хроматина, кариопикноза, кариорексиса, кариолизиса.

Результаты. В группе детей с муковисцидозом и в группе детей с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ) значимо увеличена частота клеток с цитогенетическими показателями по сравнению с группой контроля. Полученные данные соответствуют данным литературы, согласно которым повреждение хроматина является следствием избыточной продукции активных форм кислорода и азота в результате воспалительного процесса при хронических

бронхолегочных заболеваниях. Выявлено увеличение частоты протрузий в 8,1 раза у детей с муковисцидозом и 7,9 раза у детей с ВПРЛ по сравнению с контрольной группой, суммарной доли клеток с микроядрами и протрузиями — в 7,5 раза и в 6,8 раза соответственно, а также частоты клеток с ядром атипичной формы — в 5,4 раза в обеих группах по сравнению с контролем. Также показано увеличение доли клеток с косвенными показателями пролиферации и показателями дегенерации ядра по сравнению с контролем. Выявлена разница частоты клеток с дегенерацией ядра у детей с муковисцидозом и ВПРЛ.

Довольно большие отличия по кариологическим показателям выявлены между мальчиками и девочками в каждой группе. Проведенный анализ выявил увеличение частоты клеток с ранней и поздней дегенерацией ядра у мальчиков по сравнению с девочками во всех трех группах. Возраст обследуемого ребенка не оказывал влияния на большинство кариологических показателей.

Установлено влияние пассивного курения на кариологические показатели обследуемых детей. Выявлено увеличение частоты клеток с протрузиями в 2,1 раза и суммарной долей протрузий и микроядер в 2,3 раза в группах детей с муковисцидозом и врожденными пороками развития легких, подверженных влиянию табачного дыма. В группе здоровых детей разницы между цитогенетическими показателями пассивных курильщиков и детей, не имеющих постоянного контакта с табачным дымом, не наблюдали. Эти данные могут свидетельствовать о том, что влияние пассивного курения на здоровье ребенка усиливается при наличии у него хронической бронхолегочной патологии.

Заключение. Расширенный микроядерный тест, разработанный в лаборатории генетического мониторинга ГУ НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина РАМН на клетках буккального эпителия, — неинвазивный метод, преимущества которого включают нетравматичность соскоба, легкость получения достаточного количества клеток, неограниченные возможности повторных анализов. Изучение цитогенетического статуса детей с муковисцидозом и ВПРЛ наряду с другими методами исследования может оказать существенную помощь в диагностике и оценке эффективности терапии у детей с хронической бронхолегочной патологией.

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. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 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