

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова 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

Вишневая Е.А., к.м.н., 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

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

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

Богомильский 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. (Нижегород), д.м.н., проф.

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

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

Гедике Г. (Германия), 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, Беларусь), 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.

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.

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), член-корр. РАМН

Лукушкина Е.Ф. (Нижегород), д.м.н., проф.

Луцкий Я.М. (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.

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.

Шилиев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

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



Союз
педиатров
России

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 «ДЕПО», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1.

Тел.: (499) 501-34-79.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова-Баранова
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	В.К. Таточенко
6	ВАКЦИНИРУЕМ ОТ ИНФЕКЦИЙ, ЕЩЕ НЕ НАШЕДШИХ СВОЕГО МЕСТА В НАШЕМ НАЦИОНАЛЬНОМ КАЛЕНДАРЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ
	В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, О.Б. Ковалев
7	КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ИСХОДЫ ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ
	В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Гайворонская, Е.Г. Филянская, И.З. Джгаркава
13	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДВУХ ВАКЦИН ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА b: «АКТ-ХИБ» И «ХИБЕРИКС» У ДЕТЕЙ
	М.В. Федосеенко, А.А. Степанов
18	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ 7-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ
	АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ
	Ю.Л. Солдатский, И.Е. Погосова, Т.Г. Завикторина, Е.К. Онуфриева
23	КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СОСТОЯНИЕМ ГЛОТКИ И ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ
	РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	Е.В. Уварова, Э.Х. Кумыкова
29	РАК ШЕЙКИ МАТКИ — НЕ ДЕТСКАЯ БОЛЕЗНЬ
	ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
	Т.В. Куличенко
36	ОМАЛИЗУМАБ: РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
	А.Н. Сурков
45	СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	Л.С. Намазова-Баранова
52	СМЕРТНОСТЬ ОТ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ. ПОЗИЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ. ПОЗИЦИЯ ВРАЧА-ПЕДИАТРА. КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Е.А. РУЖИЦКОЙ И СОАВТ. «КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА У ДЕТЕЙ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭОЗИНОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ»
	Е.А. Ружицкая, О.Н. Потапова, Т.В. Виноградова, Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура
53	КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА У ДЕТЕЙ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭОЗИНОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ
	Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова, А.Ю. Томилова, И.А. Деев, А.А. Алексеева, Е.А. Вишнева, И.А. Громов, Т.А. Евдокимова, Е.М. Камалтынова, И.Л. Коломеец, Р.М. Торшхоева
59	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСТМАПОДОБНЫХ СИМПТОМОВ И ДИАГНОСТИРОВАННОЙ АСТМЫ В ПОПУЛЯЦИИ ПОДРОСТКОВ
	А.Е. Пальцева, Е.В. Сюткина, О.В. Кожевникова, А.Н. Рахимова, О.Д. Мещерякова, И.Е. Смирнов, В.И. Тамбовцева
66	ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПРИ АМБУЛАТОРНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ
	Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Балканская, Е.В. Увакина
74	ПОЛИВИТАМИНЫ И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ГИПЕРАКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА С ДЕФИЦИТОМ ВНИМАНИЯ У ДЕТЕЙ
	М.Ф. Абрамова, Н.С. Шурупова
80	УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ДЕТЕЙ
	Е.Н. Басаргина, А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова, М.И. Баканов, А.П. Иванов, О.О. Куприянова
84	СОСТОЯНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ
	ЛЕКЦИИ
	Е.Е. Петрайкина, М.Б. Анциферов, О.В. Духарева, А.И. Новицкая, Л.Г. Дорофеева, Е.А. Пронина, И.Г. Рыбкина, Т.Д. Михайлова, Э.Т. Манджиева, И.Г. Гаряева
89	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	Т.В. Куличенко, М.Д. Бакрадзе, Ю.С. Патрушева
97	ОСТРАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ
	ПИТАНИЕ И ИММУНИТЕТ
	Е.М. Булатова
104	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А.Н. ПАМПУРЫ И Е.Е. ВАРЛАМОВА «ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ»
	А.Н. Пампура, Е.Е. Варламов
105	ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, П.П. Потехин, В.Н. Копейкин
111	ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ: ПОИСК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ
	Н.И. Тайбулатов
119	МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ С ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ
	Л.В. Рябова, М.К. Ермакова, Н.Р. Капустина
123	ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
	Г.Д. Алеманова
126	ПРЕРЫВИСТАЯ ГИПОКСИЧЕСКАЯ ГИПОБАРИЯ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ
	Е.А. Шевченко
130	ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА
	С.В. Балканская, Л.М. Кузенкова, В.М. Студеникин
134	ПОЛИВИТАМИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ В НЕЙРОПЕДИАТРИИ
	В.А. Дударев, И.В. Киргизов, Ш.Р. Джабборов, И.А. Шишкин
139	НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КИСТОЗНО-ОЧАГОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ И ПУТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
	ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
143	ПРИКАЗ № 19Н ОТ 26 ЯНВАРЯ 2009 Г. «О РЕКОМЕНДУЕМОМ ОБРАЗЦЕ ДОБРОВОЛЬНОГО ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ДЕТАМ ИЛИ ОТКАЗА ОТ НИХ»

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-Baranova 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., MD, 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, Lomonosovsky pr.,
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
Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor
Botvinieva V.V. (Moscow), PhD, professor
Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor
Dzhumagaziev A.A. (Astrakhan'), PhD, professor
Efimova A.A. (Moscow), PhD, professor
Ehrich J. (Germany), prof.
Gaedicke G. (Germany), prof.
Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Karpukhin E.V. (Kazan), MD
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor
Keshishian R.A. (Moscow), MD
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor
Konova S.R. (Moscow), PhD, professor
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor
Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member
Lukhushkina E.F. (Nizhny Novgorod), PhD, professor
Lutsky Ya.M. (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
Shabalov N.P. (St. Petersburg), PhD, professor
Shilyaev R.R. (Ivanovo), 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
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor
Timofeeva A.G. (Moscow), MD
Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor
Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor
Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor
Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor
Volkov A.I. (Nizhny Novgorod), PhD, professor
Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor
Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor
Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor
Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia
2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed in the printing-office «DEPO»,
8/1, 2nd Frunzenskaya street,
Moscow, 119146.

Tel.: (499) 501-34-79.

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITOR-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova-Baranova
	VACCINATION IN MODERN WORLD
	V.K. Tatochenko
6	VACCINATION FROM INFECTIONS WHICH DON'T YET CONSIST IN NATIONAL VACCINATION CALENDAR
	V.F. Uchaikin, T.V. Cherednichenko, O.B. Kovalev
7	CLINICAL COURSE, LONG-TERM EFFECTS AND OUTCOMES HEPATITIS A IN CHILDREN
	V.V. Botvinieva, L.S. Namazova-Baranova, A.G. Gayvoronskaya, Ye.G. Filianskaya, I.Z. Dzhgarkava
13	COMPARATIVE EFFICIENCY AND SAFETY APPRAISAL OF TWO VACCINES AGAINST TYPE b HEMOPHILIC INFECTION: ACT-HIB AND HIBERIX AMONG CHILDREN
	M.V. Fedoseyenko, A.A. Stepanov
18	RECOMMENDATION ON THE 7-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATED VACCINE AMONG CHILDREN
	URGENT ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES
	Yu.L. Soldatsky, I.Ye. Pogossova, T.G. Zaviktorina, Ye.K. Onufriyeva
23	CLINICAL CORRELATIONS BETWEEN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND CHILDREN'S THROAT AND LARYNX CONDITION
	REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN AND TEENAGERS
	Ye.V. Uvarova, Z.K. Kumykova
29	CERVICAL CANCER IS NOT A CHILDREN'S ILLNESS, ISN'T IT?
	LITERATURE REVIEWS
	T.V. Kulichenko
36	OMALIZUMAB: EXPANDED OPPORTUNITIES FOR THE ATOPIC DISEASES TREATMENT
	A.N. Surkov
45	MODERN DIAGNOSTIC TOOLS FOR DETECTING HEPATIC FIBROSIS IN CHILDREN
	ORIGINAL ARTICLES
	L.S. Namazova-Baranova
52	MORTALITY FROM THE 1ST GENERATION ANTIHISTAMINE MEDICATIONS. POLICY OF THE REGULATORS. POSITION OF A PEDIATRICIAN. COMMENTS TO THE ARTICLE BY YE.A. RUZHITSKAYA AND CO-AUTHORS «CLINICAL EFFICIENCY OF LEVOCETIRIZINE IN CHILDREN WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON THE QUANTITATIVE COMPOSITION AND MORPHOLOGICAL INDICATORS OF EOSINOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD»
53	Ye.A. Ruzhitskaya, O.N. Potapova, T.V. Vinogradova, Ye.Ye. Varlamov, A.N. Pampura
	CLINICAL EFFICIENCY OF LEVOCETIRIZINE IN CHILDREN WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON THE QUANTITATIVE COMPOSITION AND MORPHOLOGICAL INDICATORS OF EOSINOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD
	L.S. Namazova-Baranova, L.M. Ogorodova, A.Yu. Tomilova, I.A. Deev, A.A. Alekseeva, E.A. Vishneva, I.A. Gromov, T.A. Evdokimova,
59	E.M. Kamaltynova, I.L. Kolomeets, R.M. Torshkhoeva
	PREVALENCE OF ASTHMA-LIKE SYMPTOMS AND DIAGNOSED ASTHMA IN THE POPULATION OF ADOLESCENTS
	A.Ye. Paltseva, Ye.V. Siutkina, O.V. Kozhevnikova, A.N. Rakhimova, O.D. Meshcheriakova, I.Ye. Smirnov, V.I. Tambovzeva
66	OPPORTUNITIES AND ADVANTAGES OF THE 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN CHILDREN AS PART OF THE OUTPATIENT EXAMINATION
	L.M. Kuzenkova, L.S. Namazova-Baranova, S.V. Balkanskaya, E.V. Uvakina
74	MULTIVITAMINS AND POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER IN CHILDREN
	M.F. Abramova, N.S. Shurupova
80	ULTRASONIC DUPLEX SCANNING AND CLINICAL PECULIARITIES OF THE EXTRACRANIAL ABNORMALITIES OF THE INTERNAL CAROTID ARTERIS IN CHILDREN
	Ye.N. Basargina, A.G. Gasanov, T.V. Bershova, M.I. Bakanov, A.P. Ivanov, O.O. Kupriyanova
84	STATE OF THE MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR ROLE IN FORMATION OF THE CHRONIC HEART FAILURE IN CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPATHY
	LECTURES
	Ye.Ye. Petriaykina, M.B. Antsiferov, O.V. Dukhareva, A.I. Novitskaya, L.G. Dorofeyeva, Ye.A. Pronina, I.G. Rybkina, T.D. Mikhaylova, E.T. Mandzhiyeva, I.G. Gariayeva
89	CLINICAL VALUE OF METFORMIN IN APPLICATION AGAINST DIABETES AND OBESITY IN CHILDREN AND TEENAGERS
	T.V. Kulichenko, M.D. Bakradze, Yu.S. Patrusheva
97	ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA IN CHILDREN
	NUTRITION AND IMMUNITY
	E.M. Bulatova
104	COMMENTS TO THE ARTICLE BY A.N. PAMPURA, YE.YE. VARLAMOV «INITIAL ALLERGY PREVENTION IN CHILDREN»
	A.N. Pampura, Ye.Ye. Varlamov
105	INITIAL ALLERGY PREVENTION IN CHILDREN
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	E.N. Fedulova, O.A. Tutina, O.V. Fiodorova, P.P. Potekhin, V.N. Kopeykin
111	VARIANTS OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS COURSE IN CHILDREN: PREDICTION AND TREATMENT
	N.I. Taybulatov
119	PREVENTION AND CORRECTION OF THE CALCIUM DEFICIENCY IN CHILDREN WITH THE ORTHOPEDIC PATHOLOGY IN OUTPATIENTS
	L.V. Riabova, M.K. Yermakova, N.R. Kapustina
123	EFFECT OF THE BASIS THERAPY ON THE CONNECTIVE TISSUE TERN-OVER LEVEL IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
	G.D. Alemanova
126	INTERMITTENT HYPOBARIC HYPOXIC STIMULATION IN TREATMENT OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AT THE PERIOD OF REHABILITATION
130	Ye.A. Shevchenko
	TRANSVAGINAL ECHOCARDIOGRAPHY FOR THE PRENATAL DETECTION OF THE CONGENITAL HEART DISEASES
	S.V. Balkanskaya, L.M. Kuzenkova, V.M. Studenikin
134	MULTIVITAMINOUS COMPLEXIS IN NEUROPEDIATRICS
	V.A. Dudarev, I.V. Kirgizov, S.R. Dzhaborov, I.A. Shishkin
139	HAEMOSTASIS SYSTEM DISORDERS IN CYSTIC AND NIDAL LIVER IMPAIRMENT IN CHILDREN AND THEIR PHARMACOTHERAPY OPPORTUNITIES
	INFORMATION OF MINISTRY OF HEALF AND SOCIAL DEVELOPMENT
143	ORDER № 19N AS OF JANUARY 26, 2009 ON THE RECOMMENDED SAMPLE OF THE VOLUNTARY INFORMED CONSENT TO THE PREVENTIVE VACCINATION OF CHILDREN OR REFUSAL TO HAVE THE SAME



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

«Запад и Восток, Север и Юг — сбалансированное детское здравоохранение в Европе»... Это не просто слова. Это девиз начавшегося в Москве первого в истории Российского государства съезда детских врачей планеты, цель которого — выстроить мост... — мост нового понимания сути педиатрии, осознания лучших традиций оказания медицинской помощи детям, подготовки детских врачей, оценки новых достижений медицины. И очень символично, что Конгресс педиатров открывается в столице России Москве. Потому что Россия — это тоже мост, который соединяет Европу и Азию, и, конечно, прошлое — с настоящим и будущим...

Такими словами начинается фильм, который создавался специально для торжественной церемонии открытия IV Европедиатрикс 2009.

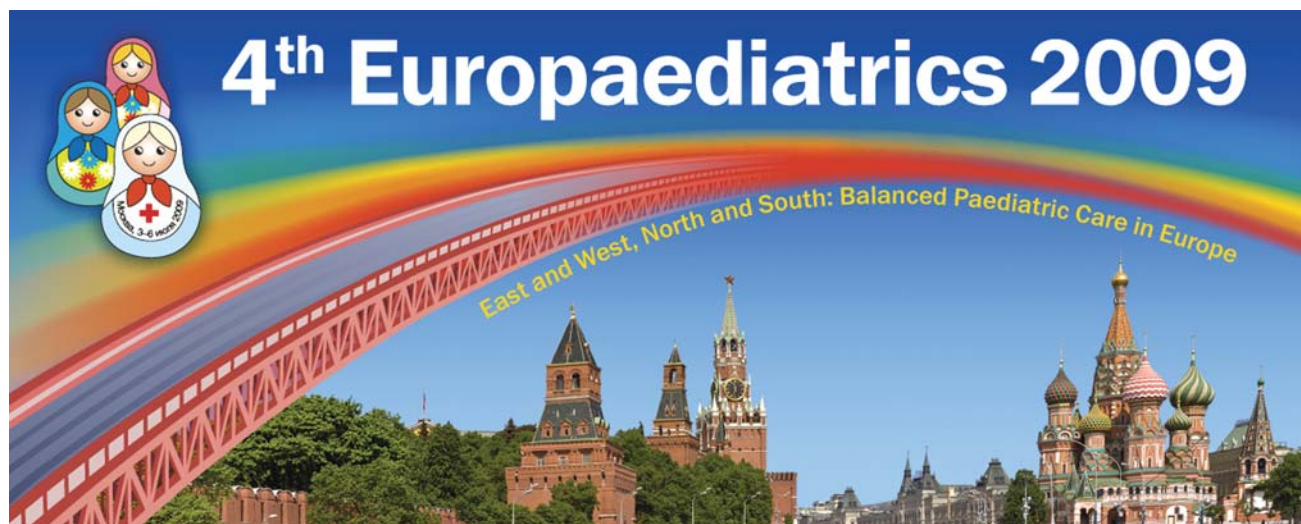
Мы очень готовились к этому знаковому для нашей педиатрии событию и совершенно уверены, что мероприятие пройдет замечательно. Потому что мы, педиатры всей планеты, объединились ради одной цели, которую можно сформулировать, перефразируя слова гимна или девиза нашей профессиональной ассоциации:

«Сохраним здоровье детей — спасем мир!» и

«Земля спасенье обретет в лице твоём, Педиатрия!».

И это, дорогие мои коллеги, абсолютная правда.

С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
заместитель директора по научной работе — 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-Баранова



Dear friends and colleagues!

«East and West, North and South: Balanced paediatric care in Europe»...

It is not usual words. It is the motto of the congress of the paediatricians' of the whole world which has begun for the first time in Moscow in the history of the Russia. And the purpose of this Congress is to build the bridge ... — the bridge of new understanding of an essence of paediatrics, comprehension of the best traditions of rendering of medical care to children, education paediatricians, estimation of new achievements of medicine. And it is very symbolical that today the congress of paediatricians opens in capital of Russia Moscow.

Because Russia is too the bridge which connects Europe and Asia, and, of course, the past — to the present and future...

The film which is prepared specially for the opening ceremony of 4th Europaediatrics 2009 begins with these words.

We prepared heartily for this sign event for our paediatrics with great satisfaction and are absolutely confident that action will pass remarkably. Because we, paediatricians of all planet, have united for the sake of one purpose which can be formulated, paraphrasing words of a hymn or the motto of our professional association:

«We will keep health of children — we will save the world!» and

«Earth will be saved

And thanks to Paediatrics

It will be done».

And, my dear colleagues, it is the absolute truth.

Yours faithfully,
editor-in-chief, professor,
director of Institute of Preventive Pediatrics
and Rehabilitation of Scientific Center
of Children's Health, RAMS
Leyla Namazova-Baranova

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Вакцинируем от инфекций, еще не нашедших своего места в нашем Национальном календаре иммунопрофилактики



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

Как-то спросили российского врача, хорошая ли у него зарплата — он ответил: «Хорошая, только маленькая». Эти слова очень подходят к характеристике нашего прививочного календаря — он, безусловно, хороший, в нем предусмотрены прививки от 10 инфекций, в т.ч. такие уникальные, как массовая вакцинация организованных детей и подростков против гриппа, которая еще не применяется в подавляющем большинстве стран. Но в нашем Календаре нет прививок от ряда инфекций, вакцины против которых созданы и используются с огромным успехом во многих странах мира. Сегодня в нашей рубрике читатель сможет познакомиться с 2 вакцинами против инфекции, вызванной капсульной гемофильной палочкой типа b, — АктХиб и Хиберикс, и пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар.

Вакцины против *Haemophilus influenzae* зарегистрированы в России (АктХиб — еще 15 лет назад), однако в наш календарь они не включены, поскольку — в отсутствие регистрации случаев болезни и диагностики — сведения о заболеваемости отсутствовали. И это несмотря на то, что в ряде работ было показано: у детей до 2 лет чуть ли не половина менингита обусловлена этим типом гемофилюса, да и среди пневмопневмоний на этого возбудителя приходится до 10%. Сейчас соответствующие данные получены, ряд регионов начал вакцинацию против этой инфекции, ее активно используют Центры вакцинопрофилактики (благо, стоят они не слишком дорого), а вот в Национальном календаре ее нет. Думаю, что статья об этих вакцинах сможет ответить на все вопросы, которые могут возникнуть в связи с их применением — обе вакцины низко реактогенны, могут вводиться как здоровым, так и лицам с патологией, обеспечивая выработку стойкого иммунитета. Страны, проводящие вакцинацию против этой инфекции, ликвидировали эпиглоттит, «уполовинили»

заболеваемость менингитом, на треть снизили частоту пневмопневмоний. Ведь и мы можем такое!

Пневмококковая 7-валентная конъюгированная вакцина Превенар лицензирована в России в этом году — и это открывает возможности профилактики пневмококковой инфекции, которую, кстати, как и гемофилюсную, у нас диагностируют редко и в списках регистрируемых инфекций она не значится. Но ведь это самая частая тяжелая бактериальная инфекция человека, особенно опасная для детей первых лет жизни и пожилых пациентов. По имеющимся данным, серотиповой состав этой вакцины «закрывает» до 70–75% всех пневмококковых заболеваний в России. А заболеваемость пневмококковыми инфекциями в России не отличается от таковой в США и Европе: на 100 000 детей 0–5 лет ежегодно приходится 8 случаев менингита, 15 — бактериемии, 180 — осложненной плевритом пневмонии, 1000 — пневмонии; а число острых отитов минимально оценивается цифрой 12 000. И вся эта патология может быть на 50–70% предотвращена пневмококковой вакцинацией! Более того, опыт США показал, что массовая вакцинация детей вакциной Превенар приводит к резкому сокращению носительства пневмококков детьми, которыми они заражают взрослых. В результате заболеваемость пневмококковыми инвазивными инфекциями сократилась на 30–40% у старших детей, взрослых и, особенно пожилых лиц, у которых сократилась и смертность от этой причины.

Будем ждать с внедрением этой вакцины тоже? Думаю, это было бы, по меньшей мере, безответственно — надо изыскивать все возможности для расширения использования вакцины Превенар.

Еще в одной статье нашей рубрики, посвященной проблеме гепатита А, профессор В.Ф. Учайкин расскажет последние данные о последствиях и исходах болезни, которая несмотря на часто благоприятное доброкачественное течение, тем не менее у части больных приводит к серьезному повреждению гепатобилиарной системы. Наиболее восприимчивая часть детского населения, как и в случае вышеупомянутых двух инфекций, — дети до 2-х лет (чаще всего именно они болеют бессимптомной формой вирусного гепатита А), а это значит, что о перенесенной болезни мы можем узнать уже после развития осложнений. Для того, чтобы защитить детей, а в последующем и взрослое население нашей страны от еще одной потенциально контролируемой инфекции, необходимо внедрение массовой вакцинации против гепатита А.

Дорогие коллеги, надеюсь, прочитав предлагаемые вашему вниманию статьи, вы получите ответы на многие интересующие вас вопросы, а наши ряды пополнятся верными сторонниками медицины профилактической!

В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, О.Б. Ковалев

Российский государственный медицинский университет, Москва

Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей

Контактная информация:

Учайкин Василий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, тел.: +7 (495) 236-25-51, e-mail: uchaikin@bk.ru, ch-infection@mail.ru

Статья поступила: 15.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Гепатит А является наиболее распространенным вирусным заболеванием печени у человека. Доля этого гепатита в общей структуре вирусных гепатитов составляет не менее 90%. Гепатит А, как правило, проходит самостоятельно. После перенесенного заболевания формируется пожизненный иммунитет. В то же время, гепатит А имеет большое клиническое значение у детей. Вирус гепатита А обуславливает как развитие клинически яркого острого заболевания, так и бессимптомной инфекции. Бессимптомная форма гепатита А встречается как правило, у детей младшего возраста. Гепатит А острого течения заканчивается обычно полным выздоровлением в течение 2–3 мес или приобретает затяжное течение — состояние, при котором вирус медленно элиминируется и функции печени восстанавливаются тоже очень долго в течение 5–6 мес. Гепатит А не ведет к развитию хронической инфекции, но осложнения возможны. Из 1158 детей, пролеченных в клинике, у 85,7% наблюдалось поражение желчевыводящих путей, у 76,7% — поражение двенадцатиперстной кишки, у 4,5% — остаточный фиброз печени. Таким образом, гепатит А является значимым заболеванием детского возраста и может привести к значительному клиническому или экономическому ущербу. Внедрение в России программы универсальной массовой вакцинации приведет к снижению количества случаев, отдаленных эффектов и осложнений гепатита А у детей.

Ключевые слова: гепатит А, дети, исходы, ущерб, программа вакцинопрофилактики.

Гепатит А — острая, циклически протекающая инфекционная болезнь, вызываемая РНК-содержащим вирусом из семейства *Picornaviridae*, рода *Hepatovirus*, передающаяся энтеральным путем, характеризующаяся кратковременными симптомами интоксикации, нарушением печеночных функций и доброкачественным течением.

Гепатит А является наиболее распространенным вирусным заболеванием печени у человека, его доля в общей структуре вирусных гепатитов составляет не менее 90%. Проблема гепатита А относительно хорошо изучена [1–3]. Достаточно полно исследован возбудитель болезни, разработаны критерии клинической и лабора-

V.F. Uchaikin, T.V. Cherednichenko, O.B. Kovalev

Russian State Medical University, Moscow

Clinical course, long-term effects and outcomes hepatitis A in children

Hepatitis A — the most widespread virus disease of the liver in human. In the general structure of virus hepatitis no less than 90% makes hepatitis A. Hepatitis A is usually a self-limiting disease and infection confers lifelong immunity. However, the hepatitis A has of great clinical importance in children. Hepatitis A virus causes both acute disease and asymptomatic infection. The disease is usually asymptomatic in young children. Acute hepatitis A usually lead to full liver recovery during 2–3 months or protracted hepatitis A — a condition in which the virus is slow to clear and the liver takes longer than usual to regain its normal function and can last for up to 5–6 weeks. Hepatitis A does not cause chronic infection, but can lead to some complications. From 1158 children treated for hepatitis A in our clinic, 85,7% has developed affection biliary tracts, 76,7% — affection duodenum, 4,5% — was registered residual liver fibrosis. So, Hepatitis A is a serious disease and can lead to considerable clinical and economical burden. Introduction the mass vaccination programme in Russia will lead to decrease incidence, long-term effects and complications of Hepatitis A in children.

Key words: Hepatitis A, children, outcomes, burden, vaccination programme.

торной диагностики. Хорошо изучены клинические проявления. Установлено, что гепатит А — относительно доброкачественная инфекция, при ней не наблюдается злокачественных форм и хронического гепатита.

Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений: от инapparантных субклинических форм, протекающих без клинических симптомов, до клинически выраженных форм с яркими симптомами интоксикации и довольно тяжелыми метаболическими нарушениями [2–4].

При типичном течении болезни отчетливо выражена цикличность с последовательной сменой четырех периодов: инкубационного, преджелтушного (продромального), желтушного (разгара) и постжелтушного (реконвалесцентного).

Период реконвалесценции в соответствии с его сущностью часто называют восстановительным в ранние или поздние сроки болезни. Этим подчеркивается его большое клиническое значение, поскольку процесс выздоровления при гепатите А, хотя и является неизбежным, но все же осуществляется многоступенчато и имеет несколько вариантов.

Течение гепатита А по продолжительности может быть острым или затяжным, а по характеру — гладким без обострений, с обострениями, а также с осложнениями со стороны желчных путей и с наложением интеркуррентных заболеваний.

В основу разграничения острого и затяжного течения положен временной фактор. При остром течении полное восстановление структуры и функции печени наступает через 2–3 мес, тогда как при затяжном течении — через 5–6 мес и даже в более поздние сроки.

Острое течение. По данным нашей клиники, острое течение наблюдается у 96,5% детей с верифицированным гепатитом А. В рамках острого течения может быть очень быстрое исчезновение клинических симптомов, и к концу 2–3 нед болезни наступает полное клиническое выздоровление с нормализацией функционального состояния печени. Однако, может быть и более медленная обратная динамика клинических проявлений с замедленным темпом восстановления функций печени. У этих детей общая продолжительность болезни, хотя и укладывается во временные рамки острого гепатита (2–3 мес), но в течение 6–8 нед после исчезновения желтухи могут оставаться те или иные жалобы (нарушение аппетита, неприятные ощущения в области печени и др.). При этом может сохраняться также увеличение, уплотнение или болезненность печени, редко — увеличение размеров селезенки, неполная нормализация функций печени (по результатам функциональных проб) и др. Среди обследованных нами 1158 детей, перенесших гепатит А, к моменту выписки из стационара (25–30-й день болезни) у 2/3 детей полностью отсутствовали клинические симптомы болезни и происходила нормализация большинства функциональных проб печени. При этом симптомы интоксикации у 73% детей исчезли уже к 10 дню болезни. Желтушность кожных покровов у 70% детей исчезла к 15 дню болезни, у остальных 30% она держалась в виде небольшой иктеричности склер до 25 дня. Полная нормализация показателей пигментного обмена у 2/3 детей наступила к 20 дню, у остальных — к 25–30 дню болезни. Активность печеночно-клеточных ферментов достигала нормальных значений к этому сроку у 54% больных; у 41% детей к этому периоду нормализовались размеры печени, у остальных (59%) край печени хотя и выступал из-под реберной дуги не более чем на 2–3 см, но у большинства из них это увеличение можно было связать с возрастными

особенностями. Через 2 мес от начала заболевания лишь у 14,2% детей, перенесших гепатит А, отмечалась незначительная гиперферментемия (показатели АлАТ превышали нормальные значения не более, чем в 2–3 раза) в сочетании с небольшим увеличением размеров печени (край печени выступал из-под реберной дуги на 1–2 см), повышением тимоловой пробы и явлениями диспротеинемии. Патологический процесс в этих случаях мы расценили как затянувшуюся реконвалесценцию. Дальнейшее течение болезни у большинства этих больных также было доброкачественным. Затяжное течение наблюдалось у 5% больных. Формирования хронического гепатита не отмечалось.

Затяжное течение. По современным представлениям, под затяжным гепатитом следует понимать такой патологический процесс, который характеризуется стойкими клиническими, биохимическими и морфологическими признаками активного гепатита длительностью от 3 до 6–9 мес. При гепатите А затяжной гепатит встречается относительно редко. С.Н. Соринсон наблюдал затяжное течение у 2,7% больных, И.В. Шахильдян — у 5,1%, П.А. Даминов — у 10%. Относительно широкий диапазон колебаний частоты затяжного течения гепатита А можно объяснить не только разным составом больных, но в первую очередь неодинаковым подходом к его диагностике. К затяжному гепатиту принято относить все случаи заболевания, продолжающиеся от 3 до 6 мес. По нашему мнению, при гепатите А у детей затяжной гепатит следует диагностировать при продолжительности заболевания более 2 мес.

У наблюдавшихся нами больных с затяжным гепатитом А начальные проявления болезни мало чем отличались от таковых при остром гепатите. Заболевание, как правило, начиналось остро, с подъема температуры тела до 38–39°C и появления симптомов интоксикации. Длительность преджелтушного периода в среднем составляла 5 ± 2 дней. С появлением желтухи симптомы интоксикации обычно ослабевали. Максимальной выраженности желтуха достигала на 2–3 день желтушного периода. В большинстве случаев симптомы интоксикации и желтухи исчезали в сроки, соответствующие острому течению болезни. Нарушение цикличности выявлялось лишь в периоде ранней реконвалесценции. При этом длительно оставались увеличенными размеры печени, редко селезенки. В сыворотке крови активность печеночно-клеточных ферментов не обнаруживала тенденции к нормализации, и оставались высокими показатели тимоловой пробы. У четверти больных с отчетливой первоначальной положительной динамикой клинических и биохимических показателей в периоде реконвалесценции вновь повысилась активность АлАТ и фруктозо-1-фосфатальдолазы (Ф-1-ФА) и выросла величина тимоловой пробы, при этом только в единичных случаях появлялась незначительная (количество билирубина не превышало 35 мкмоль/л) и кратковременная желтуха.

Важно подчеркнуть, что затяжной гепатит А у детей, как правило, заканчивается выздоровлением. Среди наблюдавшихся нами 73 детей с затяжным гепатитом А у 63 выздоровление наступило в сроки от 3 до 5 мес и лишь у 6 детей в более поздние сроки, в том числе у 3 детей полное восстановление функции печени наступило на 9-м и даже 12-м мес от начала болезни.

Морфологические данные, полученные нами при пункционной биопсии печени на 4–6 мес от начала болезни, свидетельствовали о продолжении воспалительного процесса. Следовательно, фактические данные показывают, что процесс выздоровления при затяжном гепатите А может существенно затягиваться и быть более 6 мес, что дает

надежная защита против гепатита А

Для плановой вакцинации и борьбы со вспышками

- ▲ быстрая и длительная защита после однократной вакцинации
- ▲ гибкая схема ревакцинации (6- 60 мес)
- ▲ специальная педиатрическая дозировка

Хаврикс 720 – детям с 12 месяцев до 16 лет
Хаврикс 1440 – лицам старше 16 лет



Инструкция по применению вакцины Хаврикс (в сокращении)

Хаврикс — инактивированная вакцина для профилактики гепатита А
Регистрационное удостоверение: П № 013236/01 от 09.08.2007 г.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения для детей - 720 ЕД/1 доза. Суспензия для внутримышечного введения для взрослых - 1440 ЕД/1 доза.

Хаврикс® - инактивированная вакцина для профилактики гепатита А, представляющая собой стерильную суспензию инактивированных формальдегидом вирионов гепатита А (штамм НМ175), выращенных в культуре диплоидных клеток человека МRC5, концентрированных и адсорбированных на алюминия гидроксиде. 1,0 мл вакцины содержит 1440 ИФА-единиц антигена вируса гепатита А.

Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид - 0,5 мг (сорбент), 2-феноксиэтанол - 5 мг (консервант), смесь аминокислот, натрия гидрофосфат, калия дигидрофосфат, полисорбат 20, калия хлорид, натрия хлорид, неомидина сульфат (следы), вода для инъекций.

Томогенная суспензия белого цвета. При стоянии образуются бесцветная надосадочная жидкость и медленно выпадающий осадок белого цвета, легко разбивающийся при встряхивании. Вакцина отвечает всем требованиям Всемирной организации здравоохранения к производству медицинских иммунобиологических препаратов.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Вакцина для профилактики вирусного гепатита А.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Вакцина Хаврикс® обеспечивает защиту против гепатита А, формируя специфический иммунитет путем индукции выработки антител против вируса гепатита А (ВГА), а также активации клеточных механизмов иммунитета. Клинические исследования показали, что у 99% вакцинированных через 30 дней после введения первой дозы достигается серопротекция (> 20 ММЕ/мл). Данные, полученные при двукратном введении вакцины с интервалом 6-12 месяцев, позволяют сделать заключение, что 97% привитых через 25 лет после проведения курса будут иметь защитный титр антител (> 20 ММЕ/мл). Установлено, что после введения одной дозы вакцины Хаврикс® у 79% вакцинированных серопротекция достигается на 13-й день, у 86,3% - на 15-й день, у 95,2% - на 17-й день и у 99% - на 19-й день, т.е. эти временные интервалы короче, чем средний инкубационный период гепатита А (4 недели).

Эффективность вакцины Хаврикс® была оценена во время вспышек заболевания, поражавших большие группы населения (Аляска, Словакия, США, Великобритания, Израиль, Италия), а также в семейных очагах и организованных детских коллективах. Эти исследования показали, что вакцинация Хаврикс® привела к прекращению вспышек. При охвате прививками не менее 80% восприимчивого контингента купирование вспышки заболевания достигается в течение 4-8 недель. Для обеспечения долговременной защиты следует вводить вторую (ревакцинирующую) дозу в период между 6 и 12 месяцев после введения первой дозы. Было установлено, что ревакцинация, проведенная в период до 12-60 месяцев после вакцинации, индуцирует выработку такого же уровня антител, как и ревакцинация, проведенная через 6-12 месяцев. На основании имеющихся данных можно заключить, что лицам с неизменным иммунным статусом после проведения курса вакцинации, состоящего из двух доз, нет необходимости проводить дополнительную ревакцинацию.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика гепатита А с 12-месячного возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины; симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Хаврикс®. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививки; при тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ И ДОЗИРОВКИ

Способ введения

Вакцина Хаврикс предназначена для внутримышечного введения. Взрослым и детям старшего возраста вакцину следует вводить в область дельтовидной мышцы, а детям 12-24 месяцев - в переднелатеральную поверхность бедра.

Схемы введения

Разовая доза при первичной вакцинации для взрослых и подростков старше 16 лет составляет 1,0 мл, для детей и подростков до 16 лет - 0,5 мл. Ревакцинацию проводят через 6-12 месяцев после вакцинации, используя дозировку препарата, соответствующую возрасту. Оптимальный интервал между прививками составляет 6-12 месяцев. Ревакцинирующий (бустер) эффект достигается при введении бустер-дозы и в период 12-60 месяцев после введения вакцинирующей дозы.

ВЗАМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Вакцина Хаврикс может вводиться одновременно с инактивированными вакцинами Национального календаря профилактических прививок РФ. Препараты вводят с использованием разных шприцев и игл в разные части тела.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Вакцина Хаврикс® обычно хорошо переносится. Возможно развитие местных реакций: кратковременная болезненность в месте введения (оценивалась как сильная менее чем в 0,5% случаев); покраснение и припухлость, частота которых составляла около 4% от общего числа проведенных вакцинаций. Общие реакции относятся преимущественно к слабым, при этом продолжительность большинства из них не превышала 24 часов. Общие реакции проявлялись головной болью, недомоганием, рвотой, лихорадкой, тошнотой и потерей аппетита. Частота этих явлений составляла от 0,8% до 12,8% от общего числа вакцинаций. Все эти нежелательные явления проходили без последствий. Характер нежелательных реакций и симптомов у детей был таким же, как у взрослых, однако у них нежелательные реакции наблюдались с меньшей частотой. В ходе пострегистрационных наблюдений отмечали в редких случаях такие явления, как утомляемость, диарея, мигрень, артралгия, аллергические реакции, включая анафилактические реакции, а также судороги.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Применение во время беременности и лактации не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В регионах с низкой или умеренной эндемичностью гепатита А иммунизация вакциной Хаврикс® особо рекомендуется лицам с повышенным риском инфицирования, а также лицам, у которых гепатит А может иметь тяжелое течение

или заболевание которых гепатитом А в силу их профессиональной принадлежности может привести к возникновению вспышек. К ним относятся:

- Путешественники: лица, выезжающие в гиперэндемичные регионы или в регионы, где регистрируется вспышечная заболеваемость гепатитом А.
- Военнослужащие: служащие воинских частей, дислоцированных в районах с неудовлетворительными санитарными условиями или негарантированным водоснабжением.
- Лица, заболевание которых гепатитом А в силу их профессиональной принадлежности может привести к возникновению вспышек и для которых существует профессиональный риск заражения вирусом гепатита А: работники школ и детских дошкольных учреждений, средний и младший медицинский персонал, особенно в инфекционных, гастроэнтерологических и педиатрических лечебно-профилактических учреждениях, работники систем канализации и водоочистительных сооружений, работники предприятий общественного питания, пищевой промышленности, продуктовых складов, персонал закрытых учреждений системы ГУИН, соцобеспечения и медицинских учреждений.
- Лица, проживающие или находящиеся в очагах гепатита А, в том числе семейных, или проживающие на территориях, где регистрируется вспышечная заболеваемость.
- Лица с поведенческим риском заражения вирусом гепатита А: гомосексуалисты, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, наркоманы, употребляющие инъекционные наркотики.
- Пациенты, страдающие гемофилией.
- Лица, имеющие бытовые контакты с инфицированными. Выделение вируса может происходить в течение довольно длительного времени. В связи с этим проведение вакцинации рекомендуется для всех лиц, находящихся в контакте с инфицированными.
- Группы населения с известно высоким уровнем заболеваемости гепатитом А или те группы населения, в которых заболеваемость гепатитом А повышена в силу неудовлетворительных санитарно-гигиенических условий.
- Лица с хроническими заболеваниями печени или повышенным риском заболеваний печени (хронические носители вирусов гепатита В, С, дельта, лица, страдающие хроническими гепатитами алкогольного, аутоиммунного, токсического, лекарственного и другого генеза, лица с болезнью Вильсона-Коновалова, гематозами и гепатопатиями).

В регионах умеренной или высокой эндемичности вакцинация против гепатита А рекомендуется всему восприимчивому населению. Введение вакцины Хаврикс® на фоне протекающего заболевания гепатитом А в инкубационном периоде не ухудшает течения заболевания. Хаврикс® можно вводить ВИЧ-инфицированным пациентам. Наличие антител к вирусу гепатита А после первой прививки не является противопоказанием к ревакцинации.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,5 мл в шприце одноразовом вместимостью 1,5 мл. По 1,0 мл в шприце одноразовом вместимостью 1,5 мл. По 1 шприцу в пачке картонной вместе с инструкцией по медицинскому применению.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

Транспортировать при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

формальное право считать такие формы хроническим гепатитом. В основе возникновения затяжного гепатита А лежат особенности иммунологического реагирования. Показатели клеточного иммунитета у таких больных на протяжении всего острого периода характеризуются незначительным снижением количества Т лимфоцитов и почти полным отсутствием сдвигов со стороны иммунорегуляторных субпопуляций. При этом коэффициент отношения Тхелперы/Т супрессоры не отклоняется от нормальных значений. Отсутствие перераспределения иммунорегуляторных субпопуляций, надо полагать, не способствует глобулинопродукции. У больных с затяжным гепатитом А количество В лимфоцитов и концентрация сывороточных IgG на высоте острого периода обычно находятся в пределах нормальных значений, а уровень специфических анти-HAV класса IgM хотя и повышается, но незначительно. Лишь в конце 2–3-го мес от начала заболевания наблюдается некоторое понижение количества Т супрессоров, что в конечном итоге приводит к увеличению количества В лимфоцитов, возрастанию концентрации сывороточных иммуноглобулинов в 1,5–2 раза и увеличению уровня специфических анти-HAV класса IgM. Такие иммунологические сдвиги приводили, хотя и с запоздалой, но все же полной элиминации вируса и выздоровлению.

Таким образом, по характеру иммунологического реагирования затяжной гепатит А приближается к острому гепатиту, с той лишь особенностью, что при нем отмечается замедленный специфический антителыный ответ и формируется удлинённый цикл инфекционного процесса.

Течение с обострением. Под обострением следует понимать усиление клинических признаков гепатита и ухудшение функциональных печеночных проб на фоне сохраняющегося патологического процесса в печени. Обострения следует отличать от рецидивов — повторного возникновения (после периода отсутствия видимых проявлений болезни) основного синдрома заболевания в виде увеличения размеров печени, нередко селезенки, появления желтухи, возможного повышения температуры тела и др. Рецидивы могут возникать и в виде безжелтушного варианта. Как обострения, так и рецидивы всегда сопровождаются повышением активности печеночно-клеточных ферментов, которое обычно предшествует их появлению и как бы сигнализирует об их возникновении. Обнаруживаются также соответствующие изменения осадочных белковых проб и других лабораторных тестов. В ряде случаев отмечается только отклонение со стороны печеночных тестов без каких-либо клинических проявлений болезни. Это так называемые биохимические обострения.

Причины возникновения обострений и рецидивов в настоящее время точно не установлены. Учитывая, что рецидивы возникают в большинстве случаев на 2–4 мес от начала гепатита А, можно предполагать суперинфицирование вирусами другого вида гепатита. По данным литературы, в половине случаев во время «рецидива» обнаруживается транзиторная HBs-антигемия, что свидетельствует в пользу наслывшегося гепатита В. Показано, что при наложении гепатита В течение гепатита А бывает волнообразным за счет ферментативных обострений, или возникают «рецидивы», протекающие с типичной клинической картиной гепатита В. Исследования, проведенные в нашей клинике, подтверждают ведущую роль суперинфекции в генезе возникновения рецидивов при гепатите А. Практически у всех детей с так называемым «рецидивом» гепатита А мы документировали суперинфекцию HB-вирусом или не могли исключить наложение гепатита С.

Но если вопрос о генезе возникновения рецидивов гепатита А большинством исследователей решается однозначно и расценивается как наложение другого вида гепатита, то понять причину обострений не всегда бывает просто. Весьма часто обострения гепатита А возникают у детей с так называемой затянувшейся реконвалесценцией, то есть на фоне еще сохраняющейся активности печеночно-клеточных ферментов и нарушений других печеночных проб. Усиление активности патологического процесса в печени в таких случаях возникает без видимых причин и, как правило, на фоне циркуляции в крови специфических анти-HAV класса IgM. Можно, конечно, предполагать, как это делает, например, И.В. Шахгильдян, что в этих случаях имеет место заражение другим антигенным вариантом вируса гепатита А, но все же больше оснований считать, что основной причиной возникновения обострения является активация вируса, возникающая у ребенка с функциональной недостаточностью иммунитета и запаздыванием полноценного иммунологического реагирования, следствием чего может явиться низкий уровень специфического антителогенеза и повторный прорыв вируса в свободную циркуляцию. В ряде случаев в периоде, предшествующем возникновению обострения, мы наблюдали снижение титра анти-HAV класса IgA в сыворотке крови.

Течение с поражением желчных путей. При гепатите А поражение желчных путей обычно проявляется дискинетическими явлениями, которые могут быть диагностированы в любом периоде болезни. Преобладающим типом дискинезии является гипертонический, характеризующийся гипертонией мышцы-сжимателя, повышенным тонусом пузырного протока и желчного пузыря. Эти изменения отмечаются при любой форме гепатита А, но более резко выражены при среднетяжелой форме, особенно у больных с холестатическим синдромом.

У большинства детей дискинетические явления в желчевыводящих путях проходят без какого-либо лечения по мере ликвидации симптомов вирусного поражения печени, что дает основание их возникновение в остром периоде болезни связывать непосредственно с HAV-инфекцией. Поражение желчных путей в остром периоде гепатита А существенно не влияет на характер течения патологического процесса в печени. Общая продолжительность болезни в большинстве случаев укладывается в рамки острого гепатита. Только в редких случаях поражение желчных путей сопровождается холестатическим синдромом. Нередко поражение желчных путей выявляется в периоде реконвалесценции. При этом дети жалуются на периодически возникающие боли в животе, тошноту, иногда рвоту. Часто у них бывает отрыжка натошак. При объективном осмотре удается обнаружить болезненность печени, преимущественно в проекции желчного пузыря. В части случаев отмечаются положительные «пузырные» симптомы и гепатомегалия без отчетливых субъективных жалоб.

Течение с наложением интеркуррентных заболеваний. Принято считать, что сочетание двух инфекционных болезней всегда оказывает взаимное влияние на их клиническое течение. Многие рассматривают и интеркуррентные заболевания как одну из возможных причин обострений, рецидивов и затяжного течения гепатита А.

В литературе высказывается мнение об отягочающем влиянии на течение болезни таких интеркуррентных инфекций, как дизентерия, пневмония, брюшной тиф, ОРИ, корь, коклюш, а также глистной инвазии, гастроудодении, язвенного колита и многих других.

Следует, однако, отметить, что большинство данных литературы по проблеме микст-гепатитов мало убедительны, так как наблюдения проводились на неverified гепатите А, и, следовательно, у этой группы больных не исключали гепатит В, С и «ни А, ни В».

Среди наблюдавшихся нами 987 детей с verified гепатитом А в 33% случаев заболевание протекало в сочетании с другими инфекциями, в том числе, у 23% с ОРИ и у 4% — с инфекцией мочевыводящих путей.

Существенного влияния интеркуррентных заболеваний на выраженность клинических проявлений, степень функциональных нарушений, а также характер течения, ближайшие и отдаленные исходы гепатита А мы не наблюдали. Лишь у отдельных больных при наслоении интеркуррентного заболевания вновь отмечалось увеличение размеров печени, оживление активности печеночно-клеточных ферментов, увеличение показателя тимоловой пробы и даже замедленный темп функционального восстановления печени. Однако, и у этих детей связать отмеченные изменения исключительно только с наслаивающейся инфекцией не представлялось возможным. Очевидно, что вопрос о взаимном влиянии гепатита А и сопутствующих заболеваний нельзя считать полностью решенным; по нашему мнению, нет достаточных оснований преувеличивать значение интеркуррентных заболеваний для тяжести, характера течения и исходов гепатита А у детей.

Исходы гепатита А у детей. Исходами гепатита А являются выздоровление с полным восстановлением структуры и функции печени, выздоровление с анатомическим дефектом (остаточным фиброзом) или с формированием различных осложнений со стороны желчных путей и гастродуоденальной зоны.

Выздоровление с полным восстановлением структуры и функции печени. По данным нашей клиники, из 1158 детей, перенесших гепатит А, к моменту выписки из стационара (25–30 день болезни), клиническое выздоровление и нормализация биохимических тестов отмечались в 50% случаев, через 2 мес — в 67,6%, через 3 мес — в 76%, через 6 мес — в 88,4% у остальных 11,6% детей — через 6 мес от начала заболевания выявлялись различные последствия гепатита А, в том числе у 4,4% — увеличение и уплотнение печени при полном сохранении ее функций, у 7,2% — боли в животе за счет дискинезии желчных путей (3%), холецистита или холангита (1,5%), гастродуоденита (2,5%), панкреатопатии (0,2%). Ни в одном случае мы не наблюдали формирования хронического гепатита.

Выздоровление с анатомическим дефектом, постгепатитная гепатомегалия (остаточный фиброз) — это длительно или пожизненно сохраняющееся увеличение размеров печени после перенесенного гепатита А при полном отсутствии клинических симптомов и лабораторных сдвигов. Морфологической основой гепатомегалии является остаточный фиброз печени, при этом дистрофические изменения со стороны гепатоцитов полностью отсутствуют, но возможны пролиферация Купферовских клеток и огрубение стромы. Следует, однако, отметить, что не любое увеличение печени после острого гепатита можно трактовать как остаточный фиброз. По данным нашей клиники, увеличение размеров и уплотнение печени через 1 мес после выписки из стационара отмечается у 32,4% детей, через 3 мес — у 24%, а через 6 мес — у 11,6% детей. У всех этих детей печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5–2,5 см и была безболезненной, а биохимические тесты указывали на полное восстановление ее функциональной активности. По формаль-

ным признакам такое увеличение размеров печени можно было бы трактовать как остаточный фиброз печени в исходе гепатита А. Однако, при тщательном изучении анамнеза и в результате целенаправленного обследования (УЗИ, иммунологические тесты и др.) у большинства этих детей увеличение размеров печени мы расценили как конституциональную особенность или как результат перенесенных ранее других заболеваний. Только у 4,5% детей мы смогли документировать остаточный фиброз в исходе гепатита А.

Поражение желчных путей правильнее трактовать не как исход, а как осложнение гепатита А, возникающее в результате сочетанного поражения желчевыводящих путей вирусом и вторичной микробной флорой. По своей природе это дискинетический или воспалительный процесс. Нередко он сочетается с поражением других отделов желудочно-кишечного тракта: гастродуоденитом, панкреатитом, энтероколитом.

Клинически поражение желчных путей проявляется наличием различного характера жалоб: боли в правом подреберье или эпигастрии, чаще периодические или приступообразные, связанные с приемом пищи, иногда чувство тяжести или давления в правом подреберье, тошнота, рвота. Как правило, боли в животе у этих детей появляются спустя 2–3 мес после перенесенного гепатита А.

Среди наблюдавшихся нами 1158 детей с гепатитом А боли в животе через 6 мес от начала заболевания отмечались в 84 случаях, что составляет 7,2%. У всех этих детей, наряду с умеренной гепатомегалией отмечались жалобы на боли в животе, тошнота, иногда рвота, отрыжка натощак или связанная с приемом пищи. При пальпации обнаруживалась болезненность в эпигастральной области. У части детей выявлялись положительные «пузырные» симптомы и гепатомегалия без отчетливых субъективных жалоб. Комплексное клинко-лабораторное обследование позволило исключить формирование хронического гепатита у всех этих детей. Для уточнения диагноза эти дети были обследованы в условиях гастроэнтерологического центра с применением современных методов исследования (эзофагогастродуоденофиброскопия, колоноскопия, ирригоскопия, фракционное исследование желудочного сока, дуоденальное зондирование и др.).

При анализе анамнестических данных выяснилось, что у половины детей жалобы на боли в животе и диспепсические расстройства отмечались и до заболевания гепатитом А. Часть из них лечилась в соматических стационарах по поводу хронического гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей, хронического колита и др. Длительность указанных болезней до возникновения гепатита А составляла 1–7 лет. В ранние сроки реконвалесценции (спустя 2–4 нед после выписки из гепатитного стационара) у всех этих детей вновь появились боли в животе и диспептические симптомы. При обследовании у большинства было диагностировано обострение хронического гастродуоденита. При эзофагогастродуоденофиброскопии в 82% случаев были обнаружены изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В отдельных случаях при отсутствии эндоскопических признаков поражения выявлены функциональные нарушения кислото- и секреторной функции желудка. Нередко выявлялась сочетанная патология гастродуоденальной системы, кишечника и желчевыводящих путей.

Ретроспективный анализ анамнестических данных показал, что у большинства этих детей (62%) отмечалась отягощенная наследственность по гастроэнтерологической патологии, проявляющаяся явлениями пищевой или

поливалентной аллергии, бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и др.

У другой половины детей жалоб на боли в животе или каких-либо диспептических расстройств до заболевания гепатитом А не отмечалось. Боли у этих детей появились спустя 2–3 мес после начала гепатита и носили различный характер, чаще в ранние сроки после приема пищи, реже в поздние сроки или были постоянными. Как правило, боли возникали в связи с физической нагрузкой, носили приступообразный или ноющий характер. Из диспептических явлений обычно отмечались тошнота, реже рвота, неустойчивый стул, отрыжка, изжога, запоры.

При клиническом обследовании выявлялась болезненность при пальпации в эпигастральной и пилорoduodenальной областях, в правом подреберье и в точке желчного пузыря. У всех этих детей отмечалось увеличение размеров печени (нижний край выступал из-под реберной дуги на 2–3 см) и выявлялись положительные «пузырные» симптомы. При эндоскопическом исследовании у 76,7% детей были обнаружены признаки поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. У 63% детей патология была сочетанной (гастродуоденит), а у 16,9% — изолированной (гастрит или дуоденит). Только у 17,8% детей визуально не выявлено изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако, при фракционном исследовании желудочного сока у части из них были установлены нарушения кислото- и секреторобразующей функции желудка.

В подавляющем большинстве случаев (85,7%), наряду с поражением гастродуоденальной зоны, выявлены дискинетические нарушения желчного пузыря. У отдельных детей они сочетались с аномалией развития желчного пузыря или с явлениями вялотекущего холецистита.

Таким образом, выявляемые у реконвалесцентов гепатита А так называемые остаточные явления или отдаленные последствия в виде длительно сохраняющихся симптомов общей астенизации, неопределенных болей в животе, увеличения размеров печени, жалоб диспептического характера и др., которые в практической работе принято трактовать как «постгепатитный синдром», при тщательном целенаправленном обследовании в большинстве случаев расшифровываются как хроническая гастродуоденальная или гепатобилиарная патология, выявившаяся или возникшая в связи с гепатитом А. Поэтому при наличии жалоб на боли в животе, изжогу, тошноту или рвоту в периоде реконвалесценции гепатита А необходимо проводить углубленное обследование ребенка с целью выявления патологии со стороны гастродуоде-

нальной и билиарной систем. Такие дети должны наблюдаться у гастроэнтеролога и получать соответствующую терапию.

Постгепатитную гипербилирубинемия или синдром Жильбера лишь условно можно связать с перенесенным вирусным гепатитом. По современным представлениям, этот синдром обусловлен наследственным дефектом обмена билирубина, приводящего к нарушению трансформации неконъюгированного билирубина или нарушению экскреции конъюгированного и, как следствие, — накоплению в крови непрямой фракции билирубина (синдром Жильбера) или прямой фракции (синдром Ротора, Дабина–Джонсона и др.). Это наследственное заболевание, а вирусный гепатит в этих случаях является провоцирующим фактором, выявляющим эту патологию так же, как и различные другие, как, например, физические или эмоциональные нагрузки, ОРВИ и др.

В исходе гепатита А синдром Жильбера развивается у 1–3% детей, обычно в течение первого года после острого периода болезни. Чаще он возникает у мальчиков в пубертатном периоде. Ведущим клиническим симптомом является нерезко выраженная желтуха за счет умеренного повышения в крови неконъюгированного билирубина (обычно не более 80 мкмоль/л) при полном отсутствии признаков, свойственных для гемолитических желтух и вирусных гепатитов. То же можно сказать и в отношении синдрома Ротора и Дабина–Джонсона с той лишь особенностью, что в крови в этих случаях оказывается повышенным содержание исключительно конъюгированного билирубина.

Широко распространенное представление о гепатите А как о доброкачественном заболевании с благоприятным исходом нуждается в переосмыслении. Даже при остром течении болезни у большинства детей отмечается медленное восстановление функционального состояния печени, и часто формируются нежелательные отдаленные последствия, существенно нарушающие состояние здоровья человека и нации в целом. Даже при наблюдающейся в последние годы тенденции снижения заболеваемости гепатитом А, экономические потери, связанные с этим заболеванием, высоки. **Решение проблемы гепатита А возможно только на пути проведения массовой вакцинопрофилактики в рамках национального календаря профилактических прививок.**

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. — М.: Гэотар Медицина, 2006. — 687 с.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV. — М., 2003. — 431 с.
3. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. — London: Blackwell Science Ltd., 1997. — 400 p.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство. Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 432 с.

В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Гайворонская, Е.Г. Филянская, И.З. Джгаркава

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сравнительная оценка эффективности и безопасности двух вакцин против гемофильной инфекции типа b: «Акт-Хиб» и «Хиберикс» у детей

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна, педиатр-иммунолог отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями состояния здоровья детей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 12.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В статье приведены результаты работы, проведенной в отделении вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН по изучению эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной инфекции типа b (Hib-инфекции). Проведено сравнение двух вакцин, применяемых для профилактики этой инфекции: «Акт-Хиб» и «Хиберикс». Доказана одинаковая эффективность, хорошая переносимость и безопасность обеих вакцин. Даны рекомендации по оптимизации вакцинации детей с различными состояниями здоровья.

Ключевые слова: гемофильная инфекция, вакцинация, дети.

Возбудители гемофильной инфекции — *Haemophilus influenzae* представляют собой факультативно анаэробные, маленькие, грамотрицательные, неподвижные, неспорообразующие полиморфные палочки и коккобациллы. Они включают в себя инкапсулированные и бескапсульные штаммы. Капсульные штаммы *Haemophilus influenzae* подразделяются на 6 серотипов в зависимости от антигенных свойств капсулы и обозначаются латинскими буквами: a, b, c, d, e, f. Наличие капсулы имеет важное клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности.

Наибольшее значение в патологии человека имеет *Haemophilus influenzae* type b (или Hib-инфекция), которая вызывает большинство инвазивных форм. Капсула Hib состоит из полирибозил-рибитол-фосфата (PRP), обуславливающего более высокую вирулентность микроорганизма, по сравнению с другими капсульными типами. *Haemophilus influenzae* патогенна только для человека. Передача Hib происходит воздушно-капельным путем или при контакте с инфицированным материалом как от бессимптомных носителей, так и от больных.

V.V. Botvinieva, L.S. Namazova-Baranova, A.G. Gayvoronskaya, Ye.G. Filianskaya, I.Z. Dzhgarkava

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

Comparative efficiency and safety appraisal of two vaccines against type b hemophilic infection: Act-Hib and Hiberix among children

The article highlights the results of the research carried out at the department of the vaccine prevention of the Scientific center of children's health RAMS to study the efficiency and safety of vaccination against the type b hemophilic infection (Hib-infection). The authors compared two vaccines applied for the prevention of this infection: Act-Hib and Hiberix. They proved similar efficiency, good tolerance and safety of both vaccines. The authors also made up recommendations for optimized vaccination of the children with different health statuses.

Key words: hemophilic infection, vaccination, children.

Наиболее часто заболевают дети до 5-летнего возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 6–18 мес (в среднем, на 1 год), реже болеют новорожденные, дети более старшего возраста и взрослые [1].

Клинические проявления гемофильной инфекции типа b (Hib-инфекции) чрезвычайно разнообразны. Прежде всего, возбудитель может колонизировать верхние отделы дыхательного тракта без развития манифестной инфекции. В этом случае формируется носительство гемофильной палочки типа b. Этот показатель варьируется в зависимости от географического расположения страны и состава населения, но в целом носительство среди взрослых встречается значительно реже, чем среди детей дошкольного возраста. Уровень назофарингеального носительства эпидемически опасной гемофильной палочки типа b в домах ребенка Москвы (данные за 2003 г.) составляет 10–40% [2]. Среди инвазивных форм Hib-инфекции половина всех случаев — это бактериальный менингит [3]. Практически треть всех случаев составляют совокупно эпиглоттит и пневмония. Среди остальных форм Hib-инфекции наблюдаются артрит (8%), целлюлит (6%), остеомиелит (2%), бактериемия (2%). Более редкие формы инфекции — перикардиты, абсцессы различной локализации, эмпиема. Нетипируемые штаммы гемофильной палочки способны вызывать конъюнктивиты и инфекции мочевыводящего тракта [4–7].

С учетом практической значимости Hib-инфекции, высокой частоты бактерионосительства, увеличения резистентности Hib к антибиотикам, наличия осложненных форм заболевания и высокой летальности, очевидна медицинская и экономическая целесообразность профилактики этой инфекции. Единственным надежным средством профилактики этой инфекции является активная иммунизация.

По мнению H. Peltola, **лишь несколько вакцин в истории привели к столь значительному падению заболеваемости в течение столь короткого времени, как это сделали конъюгированные Hib-вакцины** [8].

По данным Всемирной организации здравоохранения, широкое использование вакцин против гемофильной инфекции в развитых странах привело к почти полной элиминации в этих странах заболеваний, вызванных гемофильной палочкой типа b [9, 10].

Основываясь на высокой эффективности вакцин, ВОЗ в 1997 г. рекомендовала включить иммунизацию против гемофильной инфекции в национальные календари вакцинации во всех странах мира, в которых заболевание является актуальным и имеются необходимые финансовые средства [11].

В России прививка против гемофильной инфекции не входит в национальный календарь и является альтернативной. Зарегистрированы и применяются 2 вакцины против гемофильной инфекции типа b. Вакцина «Акт-Хиб» (производство Авентис Пастер, Франция) и «Хиберикс» (производство Бельгия, компания ГлаксоСмитКляйн).

В Центре вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья на базе НЦЗД РАМН проводилась работа по обследованию и вакцинации против гемофильной инфекции типа b детей различных групп здоровья. С информированного согласия родителей на вакцинацию был отобран 81 ребенок: 47 мальчиков (58%) и 34 девочки (42%). Больше всего детей было в возрасте от 1 до 5 лет — 64 ребенка (79%). Младше 1 года было 8 (10%), старше 5 лет — 9 (11%) детей. Все дети были

разделены на группы в зависимости от исходного состояния здоровья. Контрольную группу практически здоровых детей составили 19 (23,5%) пациентов, а группу частоболеющих — 13 (16%) детей. Самой многочисленной оказалась группа детей с различными аллергическими заболеваниями — 34 ребенка (42%). Детей с наследственно-генетической патологией было 4 (5%), с заболеваниями мочевыводящих путей — 3 (3,5%), с ЛОР-патологией — 2 (2,5%), с заболеваниями нервной системы — 5 (6%), с эндокринной патологией — 1 ребенок (1,5%). Дети вакцинировались двумя вакцинами: «Акт-Хиб» — 42 ребенка (52%), «Хиберикс» — 39 детей (48%).

При оценке переносимости вакцинации учитывались общие и местные прививочные реакции. Общие реакции на иммунизацию вакциной «Акт-Хиб» отмечались у 28% детей. В основном жалобы были на небольшое недомогание, капризное поведение после вакцинации, субфебрильную температуру не более 37,5° (в 21% случаев). Лишь у 7% детей поствакцинальная реакция расценивалась как значительная (температура выше 38°), которая купировалась однократным приемом жаропонижающего средства. Местные реакции в виде покраснения, болезненности в месте инъекции фиксировались у 16% детей, причем только у 2% отмечались сильные реакции. Однозначно связать постпрививочные реакции с вакциной «Акт-Хиб» трудно, так как некоторым детям проводилась сочетанная вакцинация (с вакцинами «Пневмо-23», «Энджерикс В», «Приорикс», «Имовакс Полио» и другими). Наблюдая за детьми, получившими только вакцину «Акт-Хиб» (их было 37), можно отметить, что общие реакции отмечались у 19%, а местные — у 13% пациентов. Важно, что ни одна реакция в этом случае не была значительной. Анализируя переносимость вакцины «Хиберикс», можно отметить, что общие реакции на вакцинацию отмечены у 20% детей, только у 5% они были значительные. Так же, как после иммунизации вакциной «Акт-Хиб», эти реакции проходили после однократного приема жаропонижающего средства. Местные реакции на вакцину «Хиберикс» фиксировались у 15% детей, из них только у 2% реакции были значительные. В основном вакцинация «Хиберикс» проводилась вместе с вакциной «Инфанрикс». Только у 6 детей проводилась моновакцинация «Хибериксом». В этих случаях не было отмечено ни одной реакции на вакцинацию (ни общей, ни местной).

В лаборатории клинической иммунологии, иммуногенетики и вирусологии НЦЗД РАМН у вакцинированных детей исследовали иммунный статус в динамике. Непосредственно перед вакцинацией и через 1–2 мес после нее определяли общие иммуноглобулины G, A, M, E, интерлейкины [ИЛ 5, ИЛ 13, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон-гамма (ИФН γ)], оценивали содержание прокальцитонина, СРБ. Измеряли титры антител против гемофильной инфекции типа b. Иммуноглобулины и СРБ определяли турбидиметрическим методом на приборе «Clima» (Испания). Концентрацию ИЛ определяли иммуоферментным методом на аппарате «Сапфир» (Россия) с использованием зарубежных реактивов, прокальцитонин — с помощью набора «BRAHMS PCT-Q» (Германия). Антитела против Hib-инфекции (IgG-PRP) выявляли с помощью иммуоферментного набора «Immunozyt Hib IgG» (IBL, Hamburg).

Иммунологические показатели оценивали отдельно у мальчиков и девочек, так как при вакцинации возможен половой диморфизм. Для сравнения эффективности и безопасности двух вакцин («Акт-Хиб» и «Хиберикс») эти

показатели также оценивали отдельно для каждой вакцины. Как видно из таблиц 1 и 2, показатели трех классов иммуноглобулинов (G, A, M) у мальчиков не отличались от возрастных норм, значимых изменений (в динамике) не выявлено как при использовании вакцины «Акт-Хиб», так и при использовании вакцины «Хиберикс». Имелась лишь тенденция к повышению общего IgG и IgM. Что касается общего IgE, то у 43 мальчиков (93,5%) он не превышал норму ни до, ни после вакцинации. У 3 мальчиков (6,5%) — два из них прививались вакциной «Хиберикс», один — вакциной «Акт-Хиб» — этот показатель изначально был повышен (у всех троих был поставлен диагноз атопический дерматит). У одного из этих детей цифры общего IgE превышали норму в 25 раз, в анамнезе он перенес отек Квинке в возрасте 6 мес на введение творога. В динамике IgE у всех трех детей повысился (на 20–30%, в одном случае в 3,5 раза). Тот ребенок, значение IgE которого повысилось в 3,5 раза, через две недели после вакцинации перенес ОРИ. Оценивая иммунологические показатели у девочек, можно также отметить, что показатели трех классов иммуноглобулинов (G, A, M) не отличались от нормы (как до, так и после вакцинации), как у девочек, прививаемых вакциной «Акт-Хиб», так и у девочек, прививаемых вакциной «Хиберикс» (табл. 3, 4). Как и у мальчиков, имелась тенденция к увеличению IgG и IgM. Общий IgE у 30 девочек (91%) был в пределах нормы, в динамике показатель не изменился. У 3 девочек (9%) — две девочки прививались вакциной «Хиберикс», одна — вакциной «Акт-Хиб» — до вакцинации значения IgE были выше возрастной нормы (все три пациентки страдали атопическим дерматитом, одна из девочек имела в анамнезе

также аллергический сезонный риноконъюнктивит). После вакцинации у двух девочек из трех цифры IgE не повысились, у девочки с риноконъюнктивальным синдромом количество IgE в динамике выросло почти в 2 раза. Важно отметить, что повторный анализ у нее был взят в период обострения аллергического заболевания.

Значения интерлейкинов, а также прокальцитонина и СРБ определяли у 22 мальчиков и 16 девочек. Как видно из таблиц 5 и 6, со стороны интерлейкинов (ФНО α , INF γ) достоверных изменений на введение вакцины не было отмечено ни у мальчиков, ни у девочек, хотя отмечался довольно выраженный «разброс» индивидуальных показателей. У всех детей показатели ИЛ 5 и ИЛ 13 не отличались от нормы, в динамике не менялись. Уровни прокальцитонина и СРБ на фоне вакцинации у всех детей оставались отрицательными.

Антитела (IgG-PRP) к гемофильной инфекции типа b оценивали у 46 мальчиков (табл. 7). У 44 (96%) детей отмечен выраженный иммунный ответ на вакцинацию (выработка антител в оптимальных титрах). Два мальчика иммунного ответа не дали (один ребенок прививался вакциной «Акт-Хиб», второй — вакциной «Хиберикс»). В анамнезе матери обоих детей имелись серьезные заболевания, во время беременности находились на гормональной терапии. Иммунный ответ на вакцинацию против Hib-инфекции, как видно из таблицы 8, был выражен у всех 33 девочек (титры антител после иммунизации оказались оптимальными — более 1 мкг/мл). Исходное содержание антител к Hib-инфекции как у мальчиков, так и у девочек до двухлетнего возраста, в основном, было низким. У детей старше двух лет встречались чаще исходные сомнительные и положительные

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E у мальчиков до и после вакцинации против Hib-инфекции вакциной «Акт-Хиб», $M \pm m$

Ig	До вакцинации (n = 23)	После вакцинации (n = 24)
Ig G, мг/%	718,7 $\pm$ 56,1	757,1 $\pm$ 57,8
Ig A, мг/%	65 $\pm$ 5	67,2 $\pm$ 7,7
Ig M, мг/%	102 $\pm$ 7,5	105,3 $\pm$ 6,7
Ig E (n = 22), МЕ/мл	11,2* $\pm$ 4,4	14,2* $\pm$ 5,4

Примечание:

$p > 0,05$ для всех иммуноглобулинов до и после вакцинации; * — $n = 22$.

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E у мальчиков до и после вакцинации против Hib-инфекции вакциной «Хиберикс», $M \pm m$

Ig	До вакцинации (n = 23)	После вакцинации (n = 22)
Ig G, мг/%	636,5 $\pm$ 47,2	708,2 $\pm$ 47
Ig A, мг/%	59,6 $\pm$ 7,1	58 $\pm$ 6,3
Ig M, мг/%	92,3 $\pm$ 7,1	101 $\pm$ 11,7
Ig E, МЕ/мл	16,4* $\pm$ 4,5	21,8** $\pm$ 5,7

Примечание:

$p > 0,05$ для всех иммуноглобулинов до и после вакцинации; * — $n = 22$; ** — $n = 21$.

Таблица 3. Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E у девочек до и после вакцинации против Hib-инфекции вакциной «Акт-Хиб», $M \pm m$

Ig	До вакцинации (n = 18)	После вакцинации (n = 18)
Ig G, мг/%	688,9 ± 10	727,5,3 ± 10,9
Ig A, мг/%	73 ± 11,1	73,6 ± 10,5
Ig M, мг/%	90,7 ± 9,2	92,9 ± 9,9
Ig E (n = 17), МЕ/мл	19,5 ± 4,9	19,7 ± 4,8

Примечание:
 $p > 0,05$ для всех иммуноглобулинов до и после вакцинации.

Таблица 4. Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E у девочек до и после вакцинации против Hib-инфекции вакциной «Хиберикс», $M \pm m$

Ig	До вакцинации (n = 15)	После вакцинации (n = 15)
Ig G, мг/%	616,7 ± 63,2	656,7 ± 65,7
Ig A, мг/%	50,1 ± 8	59,7 ± 10,5
Ig M, мг/%	98,9 ± 9,9	115,6 ± 13,8
Ig E (n = 13), МЕ/мл	12,5 ± 4,8	14,4 ± 7,1

Примечание:
 $p > 0,05$ для всех иммуноглобулинов до и после вакцинации.

Таблица 5. Содержание интерлейкинов (ИЛ) у мальчиков до и после вакцинации против Hib-инфекции, $M \pm m$

Интерлейкины	До вакцинации	После вакцинации
Цитокины, пг/мл	$M_1 \pm m_1$ (n = 22)	$M_2 \pm m_2$ (n = 22)
ФНО α, пг/мл	7,84 ± 0,86	6,77 ± 0,59
ИФН γ, пг/мл	1,05 ± 0,19	0,96 ± 0,15

Таблица 6. Содержание интерлейкинов (ИЛ) у девочек до и после вакцинации против Hib-инфекции, $M \pm m$

Интерлейкины	До вакцинации	После вакцинации
Цитокины, пг/мл	$M_1 \pm m_1$ (n = 18)	$M_2 \pm m_2$ (n = 16)
ФНО α, пг/мл	8,34 ± 0,8	8,66 ± 1,47
ИФН γ, пг/мл	0,97 ± 0,12	1,15 ± 0,24

Таблица 7. Титр антител против Hib у мальчиков до и после вакцинации

До или после вакцинации	Отрицательные показатели (менее 0,15 мкг/мл)	Сомнительные показатели (от 0,15 до 1 мкг/мл)	Положительные показатели (более 1 мкг/мл)
До вакцинации (n = 46)	11 (24%)	26 (56,5%)	9 (19,5%)
После вакцинации (n = 46)	0	2 (4%)	44 (96%)

Таблица 8. Титр антител против Hib у девочек до и после вакцинации

До или после вакцинации	Отрицательные показатели (менее 0,15 мкг/мл)	Сомнительные показатели (от 0,15 до 1 мкг/мл)	Положительные показатели (более 1 мкг/мл)
До вакцинации (n = 33)	7 (21%)	21 (64%)	5 (15%)
После вакцинации (n = 33)	0	0	33 (100%)

результаты. В то же время, у всех детей (и с низкими цифрами антител, и с более высокими) было отмечено повышение значений антител до максимальных (в соответствии с инструкцией по применению тест-системы). Нами выявлено восемь детей (4 мальчика, 4 девочки) с максимальными значениями антител до вакцинации. Ни у одного из этих детей количество антител в динамике не снизилось и осталось максимальным. Это можно объяснить, по-видимому, тем, что высокие титры антител были связаны не только с перенесенной Hib-инфекцией, но и с перекрестными реакциями с другими штаммами гемофильной палочки.

Интересно отметить тот факт, что среди 81 ребенка, участвовавшего в исследовании, было семь детей с редкими видами патологии. Из них 4 пациента имели генетическую патологию: синдром Дауна, фенилкетонурия, галактоземия, синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии. Кроме того, 1 мальчик двух лет был рожден ВИЧ-инфицированной матерью (ребенок по статусу — ВИЧ-отрицательный). Одна девочка была рождена вследствие ЭКО (от матери с системной красной волчанкой, отцом с онкологической патологией). Ещё у одной отмечался адреногенитальный синдром (с синдромом вирилизации), сольтеряющая форма, оперирована в возрасте 1 года. В основном, эти дети имели сочетанную патологию. Мальчик с синдромом Дауна родился с ВПС, оперирован в грудном возрасте, также страдал атопическим дерматитом. Девочка с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазией относилась к группе часто болеющих детей, имела в анамнезе несколько эпизодов ложного крупа. Мальчик от ВИЧ-инфицированной матери наблюдается у аллерголога по поводу атопического дерматита. Девочка, родив-

шая в следствие ЭКО, также страдает атопическим дерматитом. Все дети перенесли вакцинацию хорошо. Жалобы на небольшое беспокойство в течение 2–3 дней было отмечено только у девочки с фенилкетонурией, остальные дети жалобы в поствакцинальный период не предъявляли. Иммунологическое исследование показало, что значения общих иммуноглобулинов и цитокинов не отличались от показателей у других детей ни до, ни после вакцинации. Уровни СРБ и прокальцитонина оставались отрицательными в динамике. Все дети продемонстрировали выраженный иммунный ответ на вакцинацию, антитела против Hib-инфекции оказались в оптимальных титрах — более 1 мкг/мл.

Таким образом, полученные данные показывают, что обе вакцины, применяемые для профилактики гемофильной инфекции типа b, обладают одинаковой эффективностью, безопасны, хорошо переносятся детьми даже с различными видами патологии, дают высокий иммунный ответ практически у всех детей (по нашим данным, у 98%). Поэтому обе вакцины можно применять у детей, начиная с трехмесячного возраста. Дети, рожденные от матерей, получавших гормональную терапию во время беременности (в нашем наблюдении — по поводу рака щитовидной железы — в первом случае и повторного невынашивания беременности — во втором случае), нуждаются в дополнительном обследовании до вакцинации. В связи с тем, что у 8 детей (10%) с максимальными исходными значениями антител после вакцинации не произошло их снижения, **мы считаем возможным прививать детей без предварительного исследования титра антител**, так как, скорее всего, эти значения вызваны перекрестными реакциями с другими штаммами гемофильной палочки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Платонов А.Е., Королева И.С., Платонова О.В. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 4. — С. 36–43.
2. Королева И.С., Лыткина И.Н., Чистякова Г.Г. и др. Эпидемиологические особенности носительства *Haemophilus influenzae* типа b // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 3. — С. 15–19.
3. CDC (Центр по контролю заболеваемости США): *Haemophilus influenzae* type b. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/hib.pdf>.
4. CDC; WHO V&B/ 02.18 <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www696.pdf>.
5. WHO. *Haemophilus influenzae* type B vaccine: Immunization, Vaccines and Biologicals. 2003. WHO/OMS. www.who.int/vaccines/en/haeflub.shtml.
6. Демина А.А., Спирихина Л.В., Королева И.С. и др. Эпидемиологические особенности менингитов, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1998. — № 4. — С. 36–40.
7. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., Иванова В.В. и др. Проблемы диагностики, клиники и лечения менингитов, вызванных

гемофильной палочкой типа b // Сб. трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* типа b». — М., 1998.

8. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2000. — № 13. — P. 302–317.
9. Mulholland K., Adegbola R., Usen S. et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants // *The Lancet*. — 1997. — № 349. — P. 1191–1197.
10. The Pan American Health Organization P. *Haemophilus influenzae* type b: Epidemiology and Prevention: PAHO.
11. Global Programme for Vaccines and Immunization. WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines // *Weekly Epidemiol. Rec.* — 1998. — V. 73. — P. 64.

М.В. Федосеенко, А.А. Степанов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рекомендации по применению 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у детей

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, Москва

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

Статья поступила: 05.03.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В статье приводятся руководство и практические рекомендации, составленные Сопроводительным Комитетом по Практике Иммунизации (ACIP — Advisory Committee on Immunization Practices), по использованию 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, дети.

18

Streptococcus pneumoniae остается ведущей причиной серьезных инфекционных болезней среди детей младшего возраста по всему миру и одним из самых частых возбудителей пневмонии, бактериемии, синуситов и острых средних отитов у младенцев.

Существуют определенные **факторы риска по развитию пневмококковой инфекции:**

◆ **Возраст.** Пневмококковая заболеваемость нарастает со 2-го полугодия жизни по мере того, как снижается уровень материнских антител и расширяется количество контактов с потенциальными носителями *S. pneumoniae* (рис.). В дальнейшем, до трехлетнего возраста, уровень антител к пневмококку остается низким, достигая уровня взрослых только в школьном возрасте. Это делает группу детей раннего возраста особо восприимчивой к пневмококковой инфекции [1, 2]. Другая группа риска — пожилые люди, у которых происходит угасание противопневмококкового иммунитета.

◆ **Пол.** Мальчики болеют заболеваниями пневмококковой этиологии чаще, чем девочки.

◆ **Расовые различия.** Проведенные в США исследования показали более высокий уровень пневмококковых заболеваний среди аборигенов Аляски, афроамериканцев и американских индейцев в сравнение с белыми жителями Америки [5, 6]. Самый высокий уровень инвазивной пневмококковой заболеваемости обнаруживается у детей племен Навахо и Апачей, живущих в резервации на Юго-Западе США [8]. Причины подобной тенденции до сих пор неясны и, по-видимому, многофакторны.

◆ **Длительное пребывание в скученных коллективах.** Установлено, что в детских коллективах риск развития пневмококковых инфекций возрастает в 36 раз. По данным зарубежных авторов, острый средний отит чаще возникает у детей, посещающих группы дневного пребывания, в сравнение с детьми, воспитываемыми дома, причем риск развития гноетечения из среднего уха растет с увеличением числа детей в группе [4].

◆ **Загрязнение окружающей среды.** Неблагоприятная экологическая ситуация и «пассивное» курение увеличивают риск присоединения пневмококковых инфекций.

M.V. Fedoseyenko, A.A. Stepanov

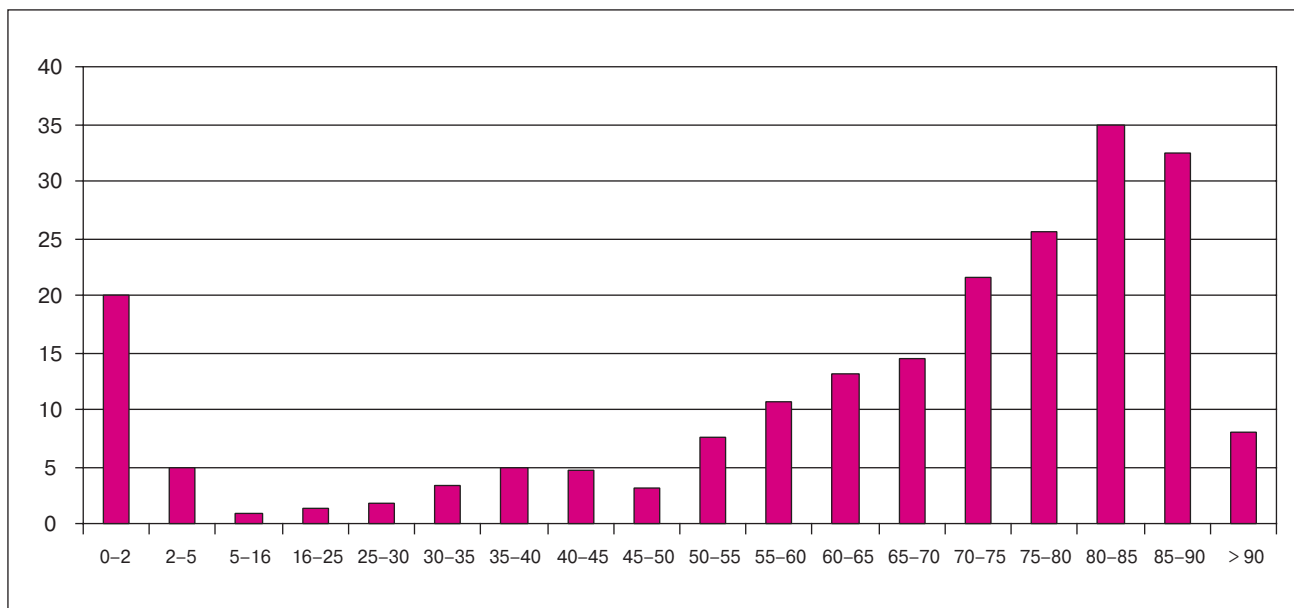
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Recommendation on the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine among children

The article provides a guideline and practical recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for the use of the 7-valent conjugated pneumococcal vaccine.

Key words: pneumococcal infection, vaccination, children.

Рис. Частота случаев инвазивной пневмококковой инфекции в зависимости от возраста, Германия (на 100 тыс. населения) [3]



Примечание.

Сведения занижены в 2–3 раза (по данным Руггеберга и соавт., Infection 2004).

♦ Социальная необеспеченность и **плохие условия жизни**.

♦ **Неконтролируемое применение антибиотиков** приводит к росту антибиотикоустойчивых штаммов пневмококка.

Кроме этого, некоторые состояния и хронические болезни могут повышать риск присоединения инфекций, вызываемых *S. pneumoniae*. К **группам риска по развитию пневмококковых инфекций** следует относить пациентов, страдающих следующими болезнями:

- серповидно-клеточная анемия и другие гемоглобинопатии;
- аспления функциональная или анатомическая;
- ВИЧ-инфекция;
- болезни, сопровождающиеся иммуносупрессией (врожденные иммунодефициты, связанные с Т и В клеточным дефицитом, недостаточностью комплемента, особенно дефицит компонентов С₁, С₂, С₃ и С₄, а также фагоцитарными нарушениями, кроме хронического грануломатоза);
- онкогематологическая патология (неоплазмоз, лейкемия, лимфома, болезнь Ходжкина) и трансплантация органов;
- лица, получающие иммуносупрессивную терапию;
- хронические болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем;
- бронхиальная астма;
- почечная недостаточность и нефротический синдром;
- сахарный диабет.

Высокий риск пневмококковых инфекций среди лиц с серповидно-клеточной анемией объясняется комбинацией сниженного уровня циркулирующих антител, нарушенной функцией селезенки и дефицита комплемента, что приводит к снижению клиренса очищения кровотока от инкапсулированных бактерий.

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Несмотря на имеющиеся в арсенале борьбы с пневмо-

кокковой инфекцией эффективные антибактериальные препараты, согласно позиции ВОЗ «...вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики» [7]. При этом обращается внимание, что максимальный защитный эффект достигается при вакцинации всех детей до 2 лет, а не только детей из групп риска.

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в России доступны вакцины двух типов — пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23) и пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7). Полисахаридная вакцина в мире применяется уже в течение 20 лет и, главным образом, предназначена для детей старшего возраста и взрослых, имеющих высокий риск заболевания пневмококковой инфекцией. Однако, основным недостатком полисахаридной вакцины является ее низкая эффективность у младенцев до 2-х лет, так как Т-независимые полисахаридные антигены трудно распознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей. Поэтому в письме ВОЗ от 2007 г., процитированном выше, речь идет только о конъюгированной пневмококковой вакцине [7].

Лицензированная в 2000 г. пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина разрешена к применению более чем в 90 странах мира, в 35 из них — включена в календари обязательных профилактических прививок, включая США, Канаду, Австралию, Германию, Францию, Италию, Германию, Норвегию, Великобританию и другие развитые страны. В некоторых странах существуют региональные отличия в рекомендациях по применению вакцины (вакцинация только групп риска, различные схемы иммунизации). В России ПКВ7 Превенар прошла регистрацию в январе 2009 г., и первые пациенты уже были провакцинированы от этой грозной инфекции в НЦЗД РАМН.

В состав вакцины Превенар входит по 2 мкг капсулярных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F; 2 мкг олигосахаридов серотипов 18С и 4 мкг полисахаридов серотипа 6В, конъюгированных с дифтерийным белком CRM197 (нетоксичный вариант дифтерийного анатоксина). С целью усиления иммунного ответа используется адъювант алюминия фосфат. **Тиомерсал в качестве консерванта не применяется.** Серотип 6В является близкородственным по отношению к серотипу 6А, который не включен в вакцину ПКВ7 и, таким образом, увеличивает антигенное разнообразие вакцины. Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина включает 70–88% наиболее распространенных в странах Европы штаммов *S. pneumoniae*, в том числе антибиотикорезистентные серотипы; 80% штаммов, устойчивых к пенициллину, и 99% штаммов, резистентных к эритромицину. Сопоставление серотипового спектра в России с антигенами, входящими в эту вакцину, показывают значительное соответствие [25, 15].

Дети, которым рекомендована вакцинация ПКВ7. В первую очередь вакцинация ПКВ7 рекомендована всем детям до 23 мес жизни, начиная с 2-месячного возраста. Иммунизация младенцев обеспечивает наилучшую защиту, так как эта возрастная категория наиболее подвержена развитию пневмококковых заболеваний. Причем наиболее оправдано начало иммунизации в первые полгода жизни ребенка, что оказывает максимальный профилактический эффект. Кроме этого, следует рекомендовать вакцинацию ПКВ7 детям в возрасте 24–59 мес с заболеваниями, относящимися к группе высокого риска по развитию пневмококковых инфекций

(см. выше). Для всех детей в возрасте 24–59 мес, преимущественно посещающих группы дневного пребывания (регулярное посещение более 4-х ч в нед в коллективе из двух и более детей), или относящихся к определенным расам и этносам, назначение ПКВ7 не обязательно, но целесообразно.

Рекомендуемые схемы вакцинации ПКВ7. Дети до 6 мес жизни должны быть иммунизированы тремя дозами ПКВ7 с интервалом не менее 1 мес, с последующей бустерной дозой в 12–15 мес жизни (табл. 1).

Дети, приступающие к иммунизации ПКВ7 в возрасте старше 7 мес жизни, должны получить 2 дозы вакцины с тем же интервалом и повторным введением в 12–15 мес (табл. 2). Прерывание схемы вакцинации не требует возобновления первичной серии или добавления дополнительных доз. При отдельных нарушениях в положенной схеме следует прибегать к следующим рекомендациям (табл.3).

Исследования по безопасности и иммуногенности ПКВ7 показали, что вакцина может быть назначена одновременно с другими вакцинами Национального календаря иммунизации, за исключением БЦЖ, при условии, что используются различные шприцы и места инъекций. Таким образом, ПКВ7 может легко быть внедрена в общепринятые иммунизационные схемы Российской Федерации.

Необходимость применения пневмококковой полисахаридной вакцины. Дети, которые получили законченную серию вакцинации ПКВ7 и имеют высокий риск развития пневмококковой инфекции, должны быть иммунизированы вакциной ППВ23 в возрасте старше 2-х лет, но не раньше 2 мес после окончания схемы вакцина-

Таблица 1. Рекомендуемые схемы проведения вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной [7]

Вакцинация/Возраст	Первая	Вторая	Третья	Ревакцинация
1-я схема	2 мес	4 мес	6 мес	12–15 мес
2-я схема	6 нед	10 нед	14 нед	12–15 мес
3-я схема*	2 мес	4,5 мес	7 мес	15 мес

Примечание.

Рекомендуемый интервал между прививками: от 4 до 8 нед.

Ревакцинация должна быть назначена в возрасте 12–15 мес, но не ранее чем через 2 мес после введения 3-й дозы.

*Схема 3 предложена с учетом Российского национального календаря иммунизации.

Таблица 2. Рекомендуемый график применения ПКВ7 среди ранее невакцинированных младенцев и детей раннего возраста в зависимости от возраста начала вакцинации [8]

Возраст начала вакцинации, мес	Первичная серия	Ревакцинирующая доза
2–6	3 дозы с интервалом 2 мес*	1 доза в 12–15 мес**
7–11	2 дозы с интервалом 2 мес*	1 доза в 12–15 мес**
12–23	2 дозы с интервалом 2 мес***	–
24–59		
Здоровые дети	1 доза	–
Дети с серповидно-клет. анемией, асплениями, ВИЧ-инфекцией, хрон. заболеваниями и ИДС****	2 дозы с интервалом 2 месяца	–

Примечание:

* Для детей, вакцинируемых в возрасте до 1 года, минимальный интервал между дозами первичной серии составляет 4 нед.

** Дополнительная доза должна быть назначена не ранее, чем через 8 нед после законченной первичной серии.

*** Минимальный интервал между дозами составляет 8 нед.

**** Рекомендации не включают детей, которым проводилась пересадка костного мозга.

УНИКАЛЬНЫЙ МИРОВОЙ ОПЫТ ВНУШАЕТ УВЕРЕННОСТЬ

Документально подтвержденная эффективность вакцины против пневмококковой инфекции



Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная
ДОВЕРЯ ОПЫТУ

Превенар предназначен для активной иммунизации детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет с целью профилактики заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F (включая сепсис, менингит, пневмонию, бактериемию и острый средний отит)¹

- Высокая иммуногенность²
- Доказанная клиническая и эпидемиологическая эффективность³⁻⁸
- Документированный популяционный эффект²
- Проверенный профиль безопасности⁵

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Siber GR, et al. Vaccine. 2007; 25: 3816-3826 3. Eskola J, et al., N Engl J Med. 2001; 344:403-409. 4. Dubos F et al, Arch Dis Child.2007;92:1009-1012. 5. Black S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195. 6. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2008; 57(No. 6):141-168. 7. Kellner JD, et al. CMAJ. 2005; 173:1149-1151. 8. Bjornson G, et al. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:540-542.

ООО «Вайет»
109004, Россия, Москва, ул. Станиславского, 21, стр. 2
Тел: +7 495 642 80 03 Факс: +7 495 641 16 15

Wyeth

Таблица 3. Рекомендации по использованию ПКВ7 среди детей с нарушением графика вакцинации

Возраст, мес	Предыдущая вакцинация	Рекомендуемая схема
7–11	1 доза	1 доза ПКВ7 в 7–11 мес, вторая через 2 месяца, бустер в 12–15 мес
	2 дозы	Такая же схема
12–23	1 доза до 12 месяцев	2 дозы ПКВ7 с 2-месячным интервалом
	2 дозы до 12 месяцев	1 доза ПКВ7 более чем через 2 месяца после последней дозы
24–59	Любая незаконченная схема	1 доза ПКВ7

Таблица 4. График вакцинации ППВ23 среди детей, ранее вакцинированных ПКВ7 [8, 9]

Характеристика детей	Вакцинация ППВ23 после законченной ПКВ7	Ревакцинация ППВ23
Здоровые дети	Нет	Нет
Дети с серповидно-клеточной анемией, асплений, ВИЧ-инфекцией и ИДС	1 доза в возрасте старше 2-х лет и не ранее чем через 2 месяца после последней дозы ПКВ7	Через 5 лет после первой дозы ППВ23 в
Дети с хроническими заболеваниями	1 доза в возрасте старше 2-х лет и не ранее чем через 2 месяца после последней дозы ПКВ7	Нет обоснованных рекомендаций

ции ПКВ7 (табл. 4). Напротив, детей из групп риска до присоединения заболеваний пневмококковой этиологии в возрасте 24–59 мес и уже вакцинированных ППВ23, следует прививать конъюгированной вакциной в двукратном режиме с минимальным 2-месячным интервалом между вакцинами и дозами. Кроме этого, согласно новым исправленным рекомендациям ACIP, однократной вакцинации ППВ23 подлежат курьезики в возрасте 19–64 лет, а также взрослые пациенты 19–64 лет, страдающие бронхиальной астмой [10].

Применение конъюгированной пневмококковой вакцины среди детей старше 5 лет и взрослых. Данные по эффективности ПКВ7 среди детей старше 5 лет и взрослых в настоящее время ограничены. Однако, по результатам некоторых исследований известно, что ПКВ7 иммуногенна среди ВИЧ-инфицированных детей 2–9 лет; ПКВ7 иммуногенна среди 2–13-летних детей с частыми респираторными заболеваниями, а также среди пациентов с серповидно-клеточной анемией 4–30-летнего возраста.

Исследования среди здоровых взрослых старше 50 лет и среди ВИЧ-инфицированных пациентов 18–65 лет не продемонстрировали значимо большего уровня антипневмококковых антител после вакцинации ПКВ7 в сравнение с ППВ23. Кроме того, необходимо учитывать, что доля инвазивных пневмококковых штаммов, охваченных ПКВ7 среди старших детей и взрослых составляет 50–60% в сравнении с 80–90% охватом вакциной ППВ23. Поэтому специалисты ACIP не поддерживают рекомендаций по замене ППВ23 на ПКВ7 среди взрослых и детей старшего возраста. Но все же назначение конъюгированной пневмококковой вакцины взрослым и пациентам старше 5 лет в случаях присутствия значимых факторов риска в анамнезе не противопоказано. Кроме того, следует учесть, что в настоящее время на заключительном этапе лицензирования в США и Европе находится новая пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина, которая сможет защитить как детей, так и взрослых от большего числа потенциально опасных серотипов пневмококков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baraff L.J., Lee S.I., Schriger D.L. Outcomes of bacterial meningitis in children a meta-analysis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1993. — V. 12. — P. 389–394.

2. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // *New. Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346. — P. 429–437.

3. Распространенность пневмококковой инфекции в Западной Европе. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины // *Педиатрическая фармакология.* — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 51–53.

4. Uhari M., Mantysaari K., Niemela M. Meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — V. 22. — P. 1079–1083.

5. Davidson M., Parkinson A.J., Bulkow L.R. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986–1990-ethnic differences and opportunities for prevention // *J. Infect. Dis.* — 1994. — V. 170. — P. 368–376.

6. Cortese M.M., Wolff M., Almeida-Hill J. et al. High incidence rates of invasive pneumococcal disease in the White Mountain Apache population // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — V. 152. — P. 2277–2282.

7. WHO Weekly Epidemiological Record. 23 March 2007, № 12, 2007, 82, 93–104. World Health Organization. <http://www.who.int/wer>.

8. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Membership List. — June, 2000.

9. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. — 1997. — V. 46 (No. RR8-8). — P. 12.

10. ACIP Provisional Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines. — October 22, 2008.

От редакции

Уважаемые коллеги! Длительная и утомительная терапия хронического фарингита часто оказывается безуспешной или оказывает непродолжительный эффект. А это ухудшает и качество жизни пациента, и снижает комплаентность в будущем. Для выбора правильной тактики ведения таких пациентов необходимо четко представлять возможные этиологические факторы болезни. Одному из таких факторов, а именно, гастро-дуоденальному рефлюксу и его влиянию на состояние глотки и гортани, и посвящена статья ведущего рубрики Ю.Л. Солдатского. Мы уверены, она заинтересует всех без исключения педиатров.

Ю.Л. Солдатский¹, И.Е. Погосова¹, Т.Г. Завикторина², Е.К. Онуфриева³

¹ Научная группа НИЦ при кафедре болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова

² Кафедра педиатрии МГМСУ

³ Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва

Клинические корреляции между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и состоянием глотки и гортани у детей

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научной группы НИЦ, профессор кафедры болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 107014, Москва, Рубцовско-Дворцовая ул., д. 1/3, тел.: 8 (499) 268-84-81

Статья поступила: 15.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

С целью изучения влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) на состояние глотки и гортани произведено обследование 39 детей (основная группа), страдающих ГЭРБ, и 15 пациентов (контрольная группа), страдающих хронической патологией желудочно-кишечного тракта, у которых диагноз ГЭРБ был исключен. Всем больным производили 24-часовое рН-мониторирование пищевода и гортанной части глотки и эндоскопию ЛОР-органов. Обнаружено, что для детей, страдающих экстрапищеводным вариантом ГЭРБ (т.е. с забросом кислого рефлюктата выше верхнего пищеводного сфинктера в гортаноглотку), характерно развитие также и хронической патологии гортани и глотки: при эндоскопическом осмотре сопутствующая патология гортани выявлена у 80%, наличие хронического фарингита — у 62,5%, а их сочетание — у 48% больных. При этом нормализация состояния пищевода с высокой степенью достоверности коррелирует ($r = 0,54$, $p < 0,01$) с нормализацией состояния глотки и гортани. Таким образом, весьма вероятно, что ГЭРБ, особенно ее экстрапищеводный вариант, играет значительную роль в патогенезе развития заболеваний гортани и глотки. Это обстоятельство необходимо учитывать как при терапии больных, страдающих ГЭРБ, так и при диагностике патологии ЛОР-органов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический фарингит, хронический ларингит, дети.

Yu.L. Soldatsky¹, I.Ye. Pogosova¹, T.G. Zaviktorina², Ye.K. Onufriyeva³

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

² Moscow State Medical and Stomatological University

³ St. Vladimir children's city clinical hospital, Moscow

Clinical correlations between gastroesophageal reflux disease and children's throat and larynx condition

In order to study the impact exerted by the gastroesophageal reflux disease (GERB) on the throat and larynx status, the authors examined 39 children (main group), suffering from GERB, and 15 patients (control group), suffering from the chronic gastrointestinal tract pathology, who did not confirm GERB. All the patients underwent a 24-hour pH-monitoring of the esophagus and laryngeal part of the throat and upper airways endoscopy. They discovered that for the children, suffering from the extraesophageal GERB (i.e. regurgitation of the sour reflux substance above the upper esophageal sphincter into the hypopharynx), it is also typical for chronic throat and larynx pathology: the endoscopy identified the accompanied pathology among 80%, chronic pharyngitis among 62,5%, and their combination among 48% of patients. Normalization of an mucous membrane of esophagus is highly likely to correlate ($r = 0,54$, $p < 0,01$) with the throat and larynx status normalization. Thus, it is very likely that GERB and its extraesophageal variant in particular plays a great role in pathogenesis of the throat and larynx disease development. This circumstance should be consider both in therapy of the patients with GERB and detection of pathologies in the ENT organs.

Key words: gastroesophageal reflux, chronic pharyngitis, chronic laryngitis, children.

Одной из наиболее частых причин обращаемости пациентов к оториноларингологам, терапевтам и педиатрам являются хронические болезни глотки и, в первую очередь, хронический фарингит. Хронический фарингит — заболевание, основными симптомами которого являются ощущение сухости, жжения, першения, инородного тела, дискомфорта в глотке, болезненность при глотании, особенно — при «пустом» глотке, желание «прочистить» горло, откашлять мокроту и т.д. Эти жалобы могут приводить к выраженным нарушениям качества жизни пациента; при этом во многих случаях отсутствует корреляция между выраженностью изменений слизистой оболочки глотки и самочувствием больного (незначительные фарингоскопические изменения могут вызывать выраженные жалобы и наоборот). Общеизвестным является факт, что хронический фарингит — полиэтиологическое заболевание, в основе которого могут лежать как повторные острые болезни полости рта и глотки, неблагоприятные условия внешней среды, так и хроническая патология различных систем и органов организма, в том числе: хронические болезни носа, носоглотки и околоносовых пазух; нарушения обмена веществ; нарушения функционирования ЦНС и т.д. В последние годы считается, что одно из ведущих мест в этиологии развития хронического фарингита принадлежит различным хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта и, в первую очередь, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1–4].

ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, обладающее характерными пищеводными и внепищеводными проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, вызванными ретроградным забросом в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого, т.е. гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [1]. Различают две формы рефлюкса: физиологический ГЭР, не вызывающий развития эзофагита; и патологический ГЭР, который ведет к повреждению слизистой пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита. Физиологический ГЭР встречается у здоровых людей любого возраста, чаще после приема пищи, характеризуется невысокой частотой (не более 20–30 эпизодов в день), незначительной длительностью (не более 20 сек), отсутствием клинических симптомов. Патологический ГЭР возникает в любое время суток, характеризуется высокой частотой (более 50 эпизодов в день, общая длительность которых превышает 1 ч в сут), ведет к повреждению окружающих тканей с формированием пищеводных и внепищеводных проявлений, т.е. к развитию ГЭРБ.

Ведущее место в патогенезе ГЭРБ принадлежит ослаблению функции антирефлюксного барьера нижнего пищеводного сфинктера в связи со снижением его тонуса или увеличения эпизодов его спонтанного расслабления. Другими факторами развития болезни являются нарушение химического и объемного клиренса пищевода, т.е. способности его «самоочищения» от кислого содержимого желудка; а также повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода самого желудочного рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты).

Клинические проявления ГЭРБ весьма разнообразны и многочисленны. Принято выделять пищеводные и внепищеводные симптомы [2, 5]. К пищеводным симптомам относят: изжогу, отрыжку, срыгивание, боль в эпигастральной области или за грудиной, дисфагию, одиофагию (болезненное прохождение пищи через пищевод). Изжога — наиболее характерный признак заболевания, встречающийся у 83% больных и возникающий вследствие длительного контакта кислого ($\text{pH} < 4$) желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода [2].

Реже встречающимися симптомами ГЭРБ являются чувство тяжести, переполнения желудка, раннего насыщения, вздутие живота, возникающие во время или после приема пищи.

Внепищеводные (атипичные) симптомы, в основном, представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы («атипично» протекающая бронхиальная астма, хронический кашель, особенно в ночное время, обструктивная болезнь легких, рецидивирующие пневмонии, пароксизмальное ночное апноэ [2, 8, 14]); сердечно-сосудистой системы (боли в грудной клетке, подобные стенокардическим [2]) и ЛОР-органов. Оториноларингологические симптомы ГЭРБ наиболее многочисленны и разнообразны и, преимущественно, представлены признаками, свидетельствующими о вовлечении в патологический процесс глотки и гортани [4, 7]. Считается, что ГЭРБ может играть значительную роль в развитии и затяжном течении хронической патологии гортани, в том числе: узелков голосовых складок и функциональной дисфонии, контактных язв и гранулем гортани, рубцового стеноза, папилломатоза и иной патологии [10, 11, 15, 16]. Однако, большинство работ, посвященных ассоциации ГЭРБ и хронической патологии глотки и гортани, основано на диагностике заболевания у взрослых. Возможно, это обстоятельство связано с определенными сложностями диагностики рефлюксной болезни у пациентов детского возраста, т.к. «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ является суточная рН-метрия пищевода, позволяющая определить вид рефлюкса (кислотный или щелочной), общее число эпизодов рефлюкса в течение суток и их продолжительность, связь с приемом пищи, положением тела. Кроме того, наш опыт показывает, что, несмотря на усиливающееся внимание гастроэнтерологов к проблеме ГЭРБ, врачи других специальностей, зачастую, недостаточно знакомы с этой патологией. И, наоборот, гастроэнтерологи, особенно работающие с детским контингентом, в ряде случаев обращают недостаточное внимание на возможное вовлечение в патологический процесс других органов, особенно, при отсутствии ярко выраженной симптоматики.

Цель работы: изучить состояние гортани и глотки у детей, страдающих ГЭРБ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения в исследование являлось наличие хронической патологии желудочно-кишечного тракта, требующей госпитализации в специализированный стационар. После проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) и рентгеноскопии пищевода с контрастом уточнялись показания к проведению суточной рН-метрии пищевода. Окончательный диагноз ГЭРБ всем больным устанавливали на основании данных 24-часового рН-мониторирования, проводившегося по разработанной нами методике [6]. За сутки до исследования отменялись антисекреторные препараты и прокинетики, если они были назначены ранее. Исследование проводили однократно, натощак, при помощи портативного ацидогастрометра «Гастроскан-24» (Россия). Использовали стандартные рН-метрические зонды с наружным диаметром 2,2 мм, имеющие 3 измерительных электрода. Размер зонда подбирали соответственно физическому развитию ребенка. Зонды перед каждым исследованием калибровали, применяя стандартные буферные растворы. Под контролем фиброларингоскопии зонд проводили трансназально в глотку, а затем — в пищевод, располагая его таким образом, чтобы проксимальный электрод располагался в гортанной части глотки на 2–5 мм ниже черпаловидных

хрящей, над верхним пищеводным сфинктером. При этом средний электрод располагался в средней трети, а дистальный — в нижней трети пищевода выше нижнего пищеводного сфинктера. После фиксации зонда пластырем положение проксимального электрода контролировали в различных положениях тела (стоя, сидя, лежа) при помощи фиброларингоскопии. По окончании исследования прибор подключали к компьютеру, происходила передача данных, которые в дальнейшем обрабатывались с помощью программного обеспечения, разработанного Государственным научно-практическим предприятием «Исток-система». Вывод информации по каждому пациенту осуществляли в графическом и текстовом режимах. Для выявления патологического гастроэзофагеального рефлюкса использовали показатели, установленные T.R. DeMeester [9]. Значение $\text{pH} < 4$ в гортаноглотке, сочетавшееся с одномоментным снижением этого показателя в пищеводе, не реже 4 раз в течение времени исследования или длительностью более 5 минут, определяли как экстрапищеводный вариант ГЭРБ [12, 13].

В исследование было включено 56 детей в возрасте от 5 до 16 лет (в среднем, $12 \pm 2,28$ лет), госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение ДГКБ св. Владимира по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта. В зависимости от диагностированной патологии больные были разделены на 2 группы: основную составили 39 детей, у которых на основании данных 24-часового pH-мониторирования пищевода была подтверждена ГЭРБ; и контрольную — 15 больных, у которых диагноз ГЭРБ был исключен. Возраст детей основной группы составлял от 5 до 16 лет (в среднем, $12,3 \pm 2,16$ лет); возраст пациентов контрольной группы составлял от 7 до 15 лет (в среднем, $11,2 \pm 2,48$ лет) (по возрасту группы статистически сопоставимы, $p > 0,05$). Всем детям, помимо стандартного оториноларингологического осмотра, производили фиброэндоскопию гортани.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов программ STATGRAPHICS Plus 3.0, Microsoft Excel 97 с использованием непараметрических критериев Уилкоксона–Манна–Уитни и Колмагорова–Смирнова путем подсчета средней арифметической величины «М», стандартного отклонения «s», критерия Стьюдента «t». Доверительные интервалы для средних величин вычислялись с заданным уровнем достоверности 9,95. Различие средних величин считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующим достоверной вероятности 0,95 и более. Также был применен корреляционный анализ с вычислением коэффициента Пирсона «r».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей основной группы, на основании данных 24-часового pH-мониторирования пищевода и гортаноглотки, диагностировали 2 варианта ГЭРБ: «изолированный» ГЭРБ, т.е. заброс кислого рефлюктата в пищевод выше нижнего пищеводного сфинктера, но без его проникновения в гортаноглотку (рис. 1); или экстрапищеводный тип ГЭРБ, когда заброс кислоты происходил в пищевод не только выше нижнего пищеводного сфинктера, но и выше верхнего пищеводного сфинктера, т.е. в гортанную часть глотки (рис. 2). Изолированный вариант ГЭРБ был обнаружен у 14 (35,9%) детей основной группы, экстрапищеводный вариант ГЭРБ — у 25 (64,1%) больных.

Помимо ГЭРБ, гастроэнтерологическое обследование пациентов основной группы выявило рефлюкс-эзофагит у 31 (79,5%) больного; недостаточность кардии различной степени выраженности — у 19 (48,7%); хронический гастро-

дуоденит — у 33 (84,6%) пациентов; дискинезию желчевыводящих путей — у 5 (12,8%); язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 3 (7,7%); доброкачественную гипербилирубинемия — у 5 (12,8%); другую патологию — у 4 (10,3%) детей. Кроме того, 6 (15,4%) пациентов страдали бронхиальной астмой, а еще у 4 (10,3%) в анамнезе имелись указания на аллергический ринит.

Среди пациентов контрольной группы хронический гастродуоденит диагностирован у 9 (60%) детей; дискинезия желчевыводящих путей — у 6 (40%).

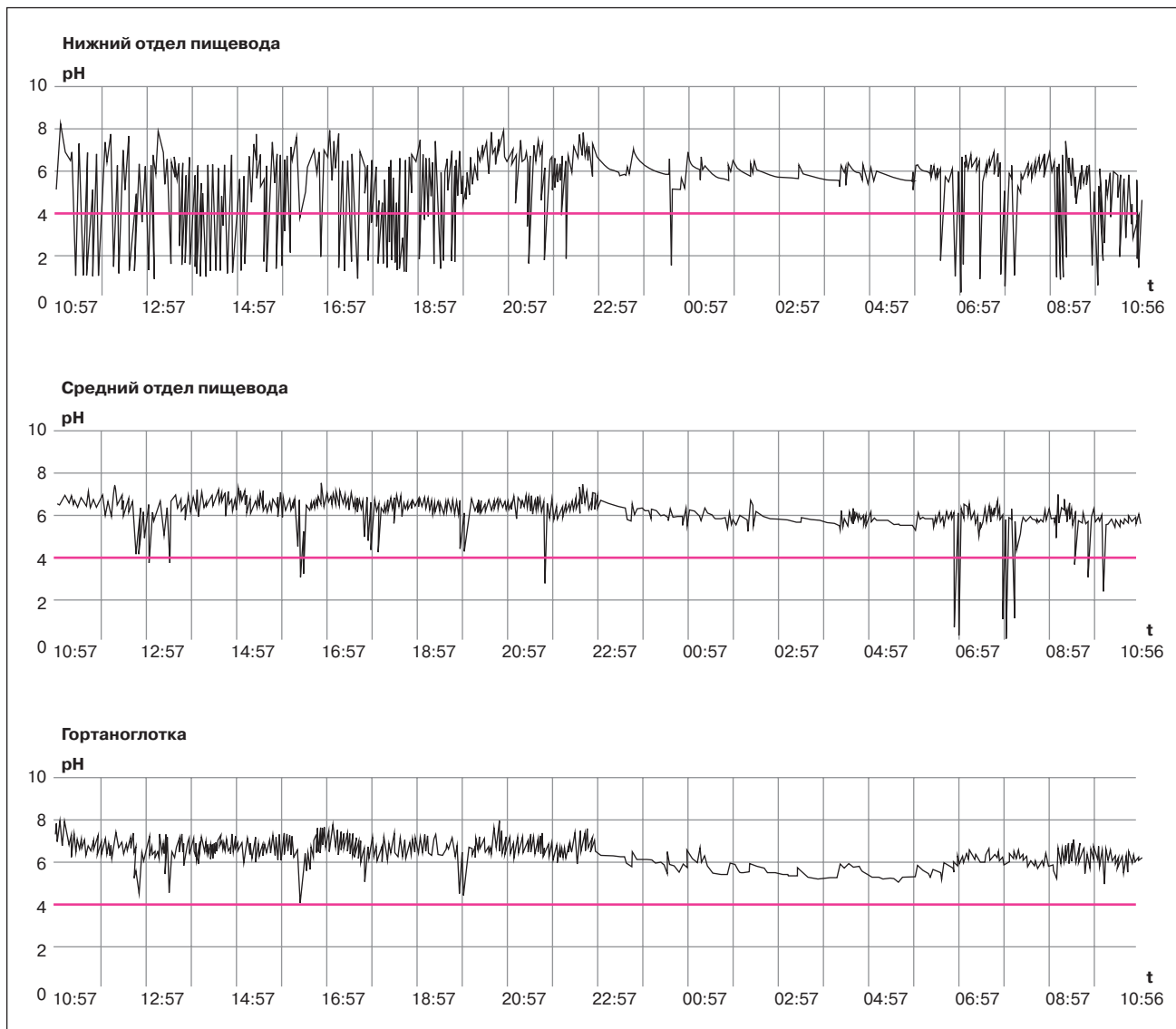
Хроническая патология глотки диагностирована у 23 (59%) детей основной группы и у 6 (40%) — контрольной (разница между группами статистически не достоверна, $p > 0,05$). Среди детей основной группы у 21 (53,8% от всей группы и 91,3% — от подгруппы с патологией глотки) выявили хронический фарингит (преимущественно гранулезный и смешанный), у одного из них — в сочетании с папилломой мягкого неба, а еще у 3 — в сочетании с гипертрофией небных миндалин; у 1 — гипертрофию язычной миндалины и еще у 1 ребенка — хронический тонзиллит. В контрольной группе у 4 больных обнаружен хронический фарингит, у одного из них — в сочетании с хроническим тонзиллитом; у 1 — гипертрофия небных миндалин и еще у 1 — хронический тонзиллит (рис. 3).

При статистическом анализе частоты развития хронического фарингита у детей основной группы в зависимости от наличия или отсутствия экстрапищеводного варианта ГЭРБ, была получена достоверная разница ($p = 0,017$): если в подгруппе детей с изолированным вариантом ГЭРБ хронический фарингит обнаружили у 4 из 14 пациентов (28,6%), то среди больных с экстрапищеводным вариантом ГЭРБ хронический фарингит диагностировали у 15 из 25 (60%). Таким образом, развитие хронического фарингита с высокой степенью достоверности коррелирует с экстрапищеводной ГЭРБ, т.е. с попаданием кислого рефлюктата в глотку (коэффициент корреляции $r = 0,34$; $p < 0,05$).

Среди пациентов основной группы хроническая патология гортани, по данным эндоскопического исследования, выявлена у 25 (64,1%) детей, в том числе: функциональная дисфония и/или рефлюкс-ларингит — у 11 (28,2% от всей группы и 44% — от группы детей с патологией гортани); узелки голосовых складок — у 7 (соответственно, 17,9% и 35%); парез голосовой складки или поперечной мышцы — у 3 (соответственно, 7,7% и 12%); затянувшаяся мутационная дисфония — у 4 (соответственно, 10,3% и 16%) пациентов. Следует особенно отметить, что у 2 детей с рефлюкс-ларингитом в возрасте 12 и 14 лет обнаружена также пахидермия, заболевание, более характерное для взрослых. Среди пациентов контрольной группы хроническая патология гортани (узелки голосовых складок) диагностирована лишь у 1 (6,7%) ребенка (разница в частоте выявления патологии гортани статистически достоверна, $p < 0,001$) (рис. 4).

Среди 14 детей с изолированной ГЭРБ, сочетанная патология гортани обнаружена только у 5 (35,7%) пациентов; в том числе: рефлюкс-ларингит — у 2, затянувшаяся мутационная дисфония — у 2 и парез левой голосовой складки — у 1 ребенка. Среди 25 больных с экстрапищеводным вариантом ГЭРБ лишь у 5 (20%) детей не было выявлено сочетанной патологии гортани. У остальных 20 (80%) больных этой подгруппы при эндоскопии выявлены изменения гортани (разница в частоте выявления патологии гортани между подгруппами статистически достоверна, $p = 0,0046$); в том числе: функциональная дисфония и/или рефлюкс-ларингит (включая обоих детей с пахидермией) — у 9 (36%), узелки голосовых складок — у 7 (28%), парез поперечной мышцы гортани — у 2 (8%) и затяну-

Рис. 1. График 24-часового pH-мониторирования пищевода и гортанной части глотки, демонстрирующий «изолированный» вариант ГЭРБ



Примечание.

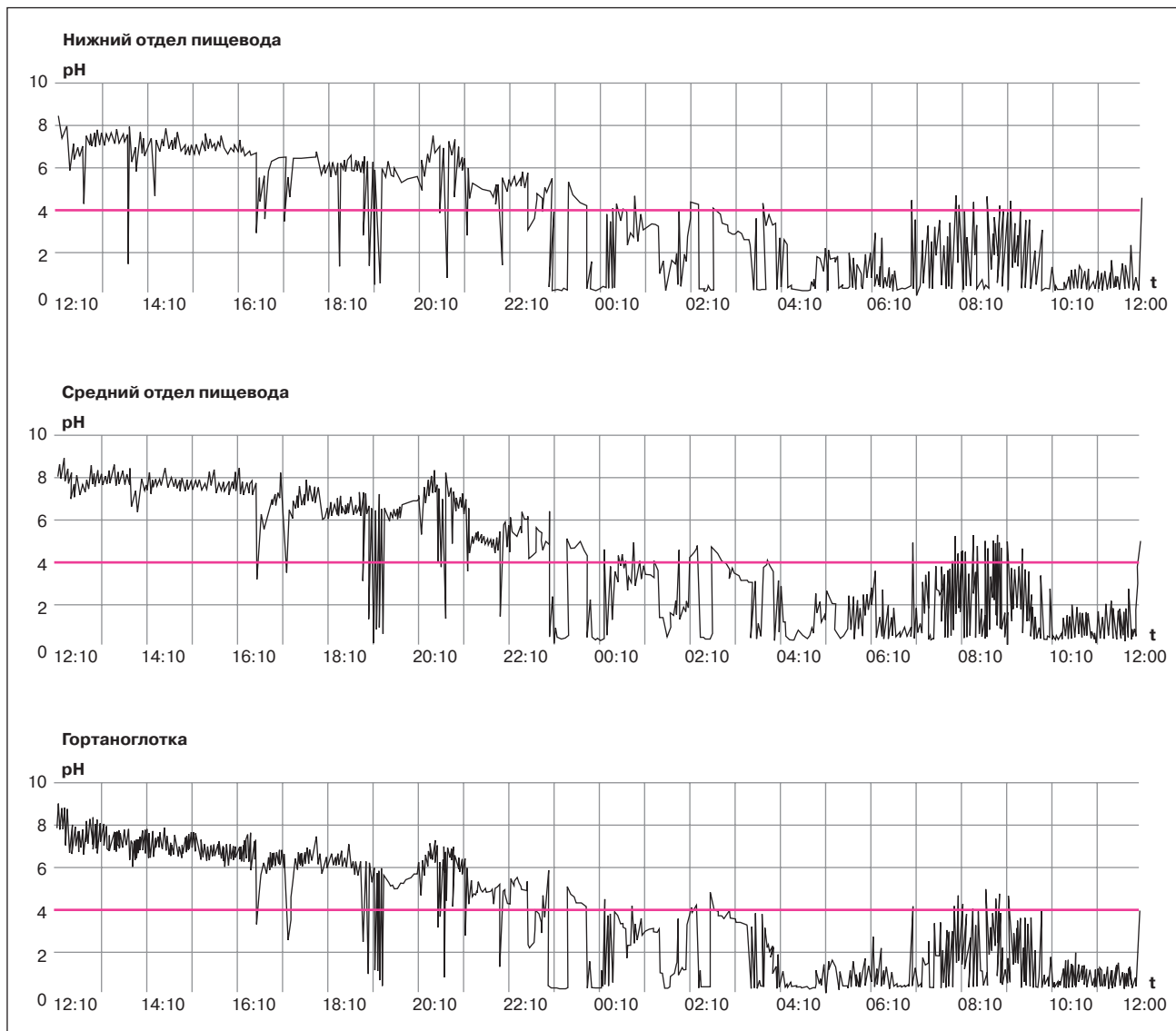
Большое количество эпизодов «кислого» рефлюкса в нижней трети пищевода, в средней трети пищевода зафиксировано менее 10 кратковременных эпизодов рефлюкса, в гортанной части глотки эпизодов снижения pH менее 4,0 не зафиксировано.

шаяся мутационная дисфония — у 2 (8%) пациентов (рис. 4). Таким образом, на основании наших данных, можно утверждать, что развитие хронической патологии гортани с высокой степенью достоверности коррелирует с наличием у ребенка экстрапищеводного варианта ГЭРБ (коэффициент корреляции $r = 0,44$, $p < 0,01$). При этом у 12 (48%) пациентов этой подгруппы имелось сочетание хронического фарингита и патологии гортани.

Всем больным основной группы, помимо диетических рекомендаций, назначали Фосфалюгель — невсасывающийся антацид местного действия. Детям, инфицированным *H. pylori*, проводили эрадикационную терапию с использованием амоксицилина и кларитромицина, а также препарата висмута и ингибитора протонной помпы. Медикаментозное лечение и длительность приема препаратов зависели от формы ГЭРБ. Пациентам с изолированной формой ГЭРБ дополнительно к антациду назначали прокинетики: при отсутствии эндоскопических признаков

эзофагита длительность терапии составляла 2–3 нед, при выявлении катарального эзофагита терапию продолжали в течение 3–4 нед. Детям с экстрапищеводным вариантом ГЭРБ дополнительно к антацидному препарату назначали ингибитор протонной помпы; длительность терапии составляла 12 нед вне зависимости от данных ФЭГДС. Пациентам, страдающим хроническим фарингитом, кроме того, назначали симптоматическую терапию, включающую полоскание горла, комплексный лекарственный препарат в форме таблеток для рассасывания Гексализ (содержит биклотимол, лизоцим и эноксолон; обладает противомикробным, противовирусным и противовоспалительным действием), а при наличии также и патологии гортани — в сочетании с ингаляциями препарата Гексаспрей (содержит биклотимол, обладающий противомикробным действием). Кроме того, больным с сопутствующей патологией гортани рекомендовали строгий голосовой покой.

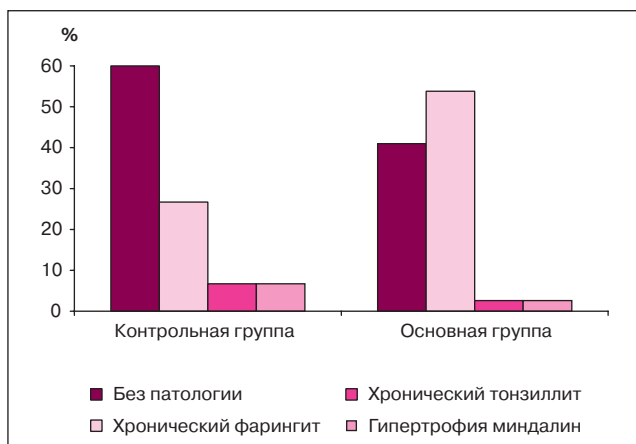
Рис. 2. График 24-часового pH-мониторирования пищевода и гортанной части глотки, демонстрирующий «экстрапищеводный» вариант ГЭРБ



Примечание.

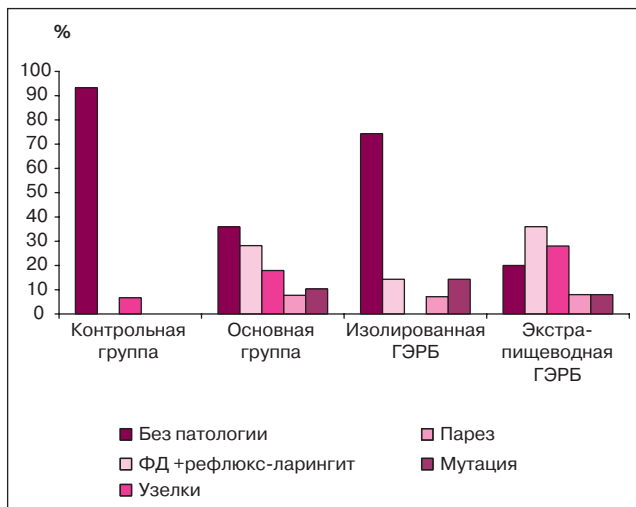
Большое количество эпизодов рефлюкса с pH менее 4,0 зафиксировано одновременно как в нижнем и среднем отделах пищевода, так и в гортанной части глотки.

Рис. 3. Частота выявления хронической патологии глотки у детей с хронической патологией желудочно-кишечного тракта в зависимости от наличия или отсутствия ГЭРБ



В анамнезе, в сроки от 4 до 12 мес удалось обследовать 25 детей. Во время повторной госпитализации всем пациентам производили суточную pH-метрию пищевода и гортаноглотки, ФЭГДС, эндоскопию ЛОР-органов. По данным повторного обследования нормализация данных 24-часового мониторинга произошла у 15 (60%) больных; положительная динамика (уменьшение выраженности и длительности эпизодов рефлюкса, переход экстрапищеводной формы ГЭРБ в изолированную, отсутствие эндоскопических признаков эзофагита) — у 6 (24%); без выраженной динамики — у 4 (16%) пациентов (рис. 5). При осмотре в анамнезе отсутствовали жалобы, характерные для патологии глотки и гортани, произошла нормализация эндоскопической картины у 13 (52%) больных; положительная динамика обнаружена у 7 (28%); сохранялась патология глотки и/или гортани — у 5 (20%) детей (состояние глотки и гортани у детей основной группы до и после лечения достоверно отличалось, $p < 0,01$). Важно отметить, что, по нашим данным,

Рис. 4. Частота выявления хронической патологии гортани у детей с хронической патологией желудочно-кишечного тракта в зависимости от наличия или отсутствия различных вариантов ГЭРБ



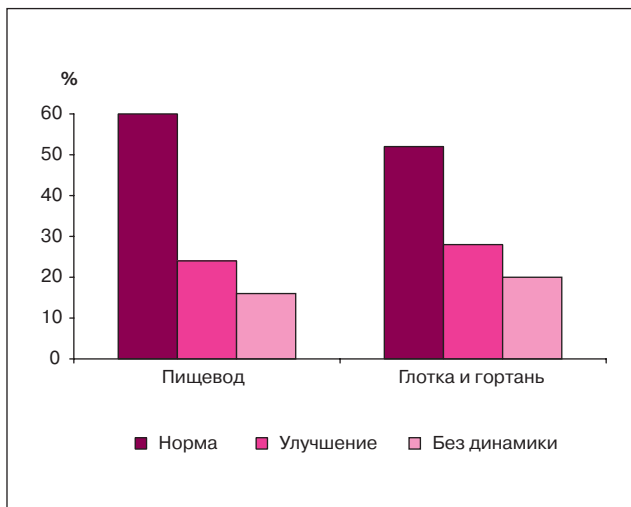
Примечание.

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ФД — функциональная дисфония; узелки — узелки голосовых складок; парез — парез поперечных мышц гортани или голосовой складки; мутация — затянувшаяся мутационная дисфония.

отмечена достоверно высокая корреляция между нормализацией состояния желудочно-кишечного тракта и состоянием глотки и гортани (коэффициент корреляции $r = 0,54$, $p < 0,01$).

На основании наших данных можно утверждать, что для детей, страдающих экстрапищеводным вариантом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, характерно развитие также и хронической патологии гортани и глотки: при эндоскопическом осмотре сопутствующая патология гортани выявлена у 80%, наличие хронического фарингита — у 60%, а их сочетание — у 48% больных с этим вариантом

Рис. 5. Результаты лечения детей основной группы (по данным 24-часового pH-мониторирования пищевода и гортанной части глотки и эндоскопии)



ГЭРБ. При этом нормализация состояния пищевода с высокой степенью достоверности коррелирует с нормализацией состояния глотки и гортани. Таким образом, попадание кислого рефлюктата в глотку и, возможно, в гортань, приводит к повреждению тканей с развитием сопутствующей патологии этих органов, т.е. весьма вероятно, что ГЭРБ, особенно ее экстрапищеводный вариант, играет значительную роль в патогенезе развития болезней гортани и глотки. Это обстоятельство необходимо учитывать как при терапии больных, страдающих ГЭРБ, так и при диагностике патологии ЛОР-органов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 360 с.
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. — М., 2005. — 30 с.
3. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 16–17. — С. 765–769.
4. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. и др. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium Medicum. — 2006. — № 2. — С. 22–27.
5. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Проект рабочего протокола диагностики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. — М., 2005. — 15 с.
6. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фаринголарингеальный рефлюкс у детей с хронической патологией гортани // Вестник оторинолар. — 2008. — № 2. — С. 17–22.
7. Barbero G.J. Gastroesophageal reflux and upper airway disease // Otolaryngol. Clin. North. Am. — 1996. — V. 29, № 1. — P. 27–38.
8. Chang A.B., Lasserson T.J., Kiljander T.O. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastroesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux // BMJ. — 2006. — V. 332, № 1. — P. 11–17.
9. DeMeester T.R., Wang C.I., Wernly J.A. et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring // J. Thoracic Cardiovascular Surg. — 1980. — V.79, № 5. — P. 656–670.
10. Holland B.W., Koufman J.A., Postma G.N. et al. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas // Laryngoscope. — 2002. — V. 112, № 11. — P. 1926–1929.
11. Karkos P.D., Yates P.D., Carding P.N. et al. Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2007. — V. 116, № 1. — P. 24–29.
12. Kawamura O., Aslam M., Rittmann T. et al. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH-monitoring study // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — V. 99, № 6. — P. 1000–1010.
13. Smit C.F., Tan J. Devriese P.P. et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter // Laryngoscope. — 1998. — V. 108, № 2. — P. 299–302.
14. Sontag S.J. Gastroesophageal reflux and asthma // Am. J. Med. — 1997. — V. 103, № 5A. — P. 84–90.
15. Walner D.L., Stern Y., Gerber M.E. et al. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis // Arc. Otolaryngol Head Neck Surg. — 1998. — V. 124, № 5. — P. 551–555.
16. Ylitalo R., Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2002. — V. 111, № 5. — P. 441–446.

От редакции

Еще не прошел год после получения нобелевской премии за доказательство 100% обусловленности рака шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ), как сегодня стала известна роль этих вирусов в генезе рака молочных желез, кожи, гортани и ротоглотки, прямой кишки, полового члена и др. Гинекологи всего мира бьют тревогу по поводу заметного смещения возраста заболеваемости раком шейки матки с 60–65 на 30–35 лет, что свидетельствует о том, что патологическое воздействие вируса на эпителий шейки матки началось как минимум на 5–8 лет раньше, т.е. в 17–25 лет. Острота проблемы ВПЧ заключается в практической невозможности избежать заражения ВПЧ при половых контактах, особенно при несоблюдении гигиены интимных отношений, смене половых партнеров, при игнорировании барьерных методов контрацепции, начиная с первого полового контакта. Эти факты должны стать достоянием широкой медицинской и немедицинской общественности, т.к. в настоящее время появилась реальная возможность безопасной, но надежной защиты от патологического воздействия — противоплазмодии вирусные вакцины. Вакцинацию надо начинать в возрасте, когда девочка и не думает о взрослых отношениях, именно поэтому этот период называется у специалистов «наивный возраст». Об этом нужно помнить и понимать не только гинекологам, но и педиатрам. Именно этому и посвящена представленная нами статья.

Е. Уварова

Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова

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

Рак шейки матки — не детская болезнь

29

Контактная информация:

Уварова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения гинекологии детского и юношеского возраста ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий»

Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-85-42, e-mail: detgyn@newmail.ru

Статья поступила: 23.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В статье изложены систематизированные данные зарубежных авторов, касающиеся распространенности и особенностей естественного течения ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки у девочек-подростков. Представлена взаимосвязь ВПЧ-инфекции и поражений шейки матки с рискованной поведением подростков; приведены наиболее важные направления их профилактики.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, скрининг, вакцинация, девочки-подростки.

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов, уступая лишь раку молочной железы, и четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 000 российских женщин равен 12, что соответствует 5-му ранговому месту в

структуре онкологических заболеваний [1]. По данным ВОЗ, ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, то есть 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [2]. В Российской Федерации в 2004 г. было зарегистрировано 12 700 женщин с этим заболеванием, что составило 31% от злокачественных новообразований женских половых органов и

Ye.V. Uvarova, Z.K. Kumykova

V.I. Kulakov scientific center of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Technologies, Moscow

Cervical cancer is not a children's illness, isn't it?

The authors highlight the foreign authors review about the spread and peculiarities of the HPV infection and HPV-associated uterine cervix impairment in teenage girls. The interaction between HPV infection and uterine cervix impairment were described. There are also the most important prevention approaches in this issue.

Key words: human papilloma virus, uterine cervix impairment, cervical cancer, screening, vaccination, teenage girls.

около 5% от всех злокачественных опухолей. Несмотря на более низкую заболеваемость РШМ в России по сравнению с всемирными данными, именно в нашей стране от РШМ ежегодно умирают более 6 000 женщин — 17 женщин в день [3]!

В течение последнего десятилетия отмечается отчетливая тенденция к снижению заболеваемости инвазивным РШМ. Вместе с тем, в последние годы обозначился рост заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет, в которой прирост этого показателя составил 150% [4].

Возрастное распределение заболеваемости РШМ на 100 000 женщин в возрасте моложе 20 лет составляет 0,26, от 20 до 24 лет — 1,9, от 25 до 29 лет — 6,45, от 30 до 34 лет — 11,37. Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии — CIN II, III у девочек-подростков, имеющих аномальную цитологию, существенно не отличается от взрослых женщин, однако, риск развития РШМ в группе подростков значительно ниже. Лишь 0,1% всех случаев цервикального рака развивается в возрасте моложе 20 лет, в то время как 15,2% случаев инвазивного рака диагностируется в возрастном промежутке от 20 до 34 лет [5].

Несмотря на то, что подростки 15–19 лет охватывают лишь 25% сексуально активного населения, более 50% сексуально-трансмиссивных заболеваний возникает именно в этой возрастной группе. ВПЧ-инфекция наиболее распространена среди подростков 15–19 лет с кумулятивной частотой заболевания 17% в течение 1-го года и 35,7% — в течение 3-х лет от коитархе. Распространенность ВПЧ-инфекции у женщин моложе 20 лет составляет 25–40%, уменьшаясь до 10% у женщин старше 40 лет [6].

Проспективное исследование 130 учащихся колледжей в возрасте 18–24 лет после начала половой жизни показало, что инфицированность ВПЧ через 4 мес после коитархе составила 20%, спустя 12 мес — 28,5%, через 24 мес — 39,2% и к 36 мес достигла 49,1% [7].

В нескольких современных эпидемиологических исследованиях изучена распространенность ВПЧ-инфекции в подростковой популяции. У подростков в возрастной группе от 13 до 21 года ($n = 249$) частота инфицирования была равна 38,2%, причем более молодые пациентки 13–18 лет приблизительно в 2 раза чаще были инфицированы ВПЧ, чем пациентки в возрасте 19–21 года [8]. Moscicki A.B. и соавт., применив ДНК-гибридизацию, обнаружили ВПЧ-позитивность у 15% из 661 девочки-подростка в возрасте 14–19 лет. Из обнаруженных генотипов вируса преобладали высокоонкогенные: 16, 18, 31, 33 и 35 [9].

Анализируя приведенные данные из нескольких эпидемиологических исследований, возникает вопрос, почему частота ВПЧ-инфекции с пиком обнаружения у подростков снижается с возрастом, и почему значительное преобладание ВПЧ-инфекции в подростковой популяции соответствует низкой частоте инвазивного РШМ и предраковых состояний у них? Какие факторы влияют на трансмиссию, персистенцию и прогрессию в неоплазию? Во-первых, естественная биологическая восприимчивость подростков к ВПЧ; во-вторых, рискованное поведение подростков.

Структурно шейка матки девочки-подростка отличается от шейки матки взрослой женщины прежде всего большей площадью незрелого эпителия, преобладанием цилиндрического и метапластического эпителия. Указанная

топография берет начало с эмбрионального периода: цервикс первоначально представлен цилиндрическим эпителием (ЦЭ) мюллеровских протоков и позже замещается многослойным плоским эпителием (МПЭ) уrogenитального синуса, который заполняет влагалище эмбриона по направлению к наружному зеву. В результате формируется отчетливое плоскоклеточно — цилиндрическое соединение, располагающееся на уровне сводов влагалища. Границы соединения, как правило, сохраняются до исхода полового созревания [10]. Постепенное выскальзывание гипоталамических структур, ответственных за стимуляцию яичников, из-под нейротрансмиссионного прессинга вызывает изменение гормонального фона и активацию модераторов клеточной трансформации. В результате недифференцированные клетки ЦЭ метаплазируются в МПЭ.

ЦЭ — однослойный, и базальные клетки, предположительно, являющиеся мишенью для ВПЧ, более доступны. В эпидемиологическом исследовании факторов риска CIN у девушек-подростков Moscicki A.B. и соавт. обнаружили, что из 15 подростков с CIN у 12 (80%) имелась эктопия ЦЭ. Авторы заключают, что биологическая незрелость шейки матки может повысить восприимчивость цервикального эпителия к вирусу и неопластическим изменениям [11].

Для полного жизненного цикла ВПЧ требуется активная пролиферация и дифференцировка эпителиальных клеток хозяина. Процесс метаплазии эпителия создает прекрасные условия для репликации ВПЧ, поддерживая ее. Воздействие ВПЧ в течение периода активной метаплазии с большей вероятностью приведет к развернутой инфекции.

Таким образом, особенности состояния шейки матки в подростковом периоде: высокая частота эктопий, легкая уязвимость и травмируемость однорядного цилиндрического эпителия, активация процессов плоскоклеточной метаплазии в период полового созревания, — создают оптимальные условия для внедрения и репликации ВПЧ, что делает подростковую популяцию очень уязвимой в отношении развития CIN.

Не меньшее, а скорее даже основное значение в раннем инфицировании ВПЧ и повышенном риске РШМ имеет рискованное поведение подростков.

Данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что возраст начала половой жизни является принципиальным фактором риска инфицирования ВПЧ с последующим развитием CIN. Максимальная частота ВПЧ-инфекции выявлена у девочек-подростков, начавших половую жизнь в возрасте 14–15 лет, по сравнению с девушками, имевшими коитархе в возрасте 20 лет [12, 13].

При исследовании 50 пациенток с раком шейки матки было выявлено, 13% женщин с РШМ начали половую жизнь ранее 14 лет против 3,5% женщин с РШМ, имевших коитархе в возрасте 20 лет [13]. В двух других исследованиях **относительный риск цервикальной неоплазии среди начавших половую жизнь в возрасте до 18 лет был в 3,6 раза выше, чем у имевших первый половой контакт в возрасте 18 лет и старше [14]. Раннее начало половой жизни в сочетании с ВПЧ-инфекцией увеличивает риск развития РШМ в 22 раза [15].**

В России к 15-летнему возрасту сексуальный дебют имеют 5,6% девушек и 19,5% юношей; к 17 годам, независимо от половой принадлежности, практически каждый второй подросток (47,8%) начал сексуальные партнер-

ские отношения; к 19-летнему возрасту, т.е. к окончанию подросткового периода, 81,7% подростков оказывается сексуально активными [16].

Связь с ранним возрастом начала половой жизни отражает повышенную восприимчивость незрелого метапластического эпителия шейки матки к канцерогенным влияниям в возрасте 14–18 лет, когда имеется склонность к плоскоклеточной метаплазии. Относительный риск развития CIN и РШМ в промискуитетной группе (начало половой жизни до 16 лет, частая смена сексуальных партнеров) в 10 раз выше, чем в популяции [17].

Согласно мировым данным, в сексуальной жизни одного современного человека принимает участие в среднем 10,5 половых партнеров (у мужчины — 12,4, у женщины — 7,2 партнеров). За весь период сексуальной жизни 21% населения сменяют более 10 сексуальных партнеров. Верность единственному сексуальному партнеру сохраняют 27% человек, однако, даже в такой ситуации суммарный риск инфицирования ВПЧ в течение жизни достигает 46%.

Результаты исследования Ley и соавт. обеспечивают доказательство первичной роли повышенного числа сексуальных партнеров в инфицировании генитального тракта ВПЧ. Частота цервикальной или вульварной ВПЧ-инфекции, обнаруженной методом ПЦР, составляла 21,1% среди 90 женщин, сообщавших лишь об одном сексуальном партнере, по сравнению с 68,6% среди 102 женщин, сообщавших о 10 и более партнерах [18].

В исследовании подростковой популяции Fisher M. и соавт. показали, что наличие более 2 половых партнеров является независимым фактором риска инфицирования подростков ВПЧ [19]. В группе подростков с CIN в исследовании Taina E. и соавт. более 6 половых партнеров было отмечено у 28,7%, по сравнению с 2,6% в контрольной группе (без патологии шейки матки) [20]. Woodman C.B. и соавт. в своих исследованиях подсчитали, что наличие более 3 половых партнеров увеличивает риск развития инвазивного РШМ в 2,5 раза [21].

Частота ВПЧ-инфицирования прямо пропорциональна количеству половых партнеров на протяжении жизни и возрастает приблизительно на 4% с каждым новым половым партнером. Однако, инфицирование происходит не во всех случаях, только 46–67% инфицированных передают ВПЧ сексуальному партнеру.

Связь ВПЧ-инфицирования с числом половых партнеров была показана в исследованиях подростков, но не в исследованиях более взрослых женщин, что, возможно, связано с увеличением частоты ложноотрицательных результатов с возрастом или с увеличением времени от начала половой жизни.

В настоящее время продолжается активное изучение роли других инфекционных агентов в канцерогенезе шейки матки. Определена роль вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ 2) как взаимодействующего с ВПЧ фактора. Так, в исследовании Hildesheim A. и соавт. показан значительный эффект взаимодействия ВПЧ 16/18 и ВПГ 2 в развитии инвазивного РШМ. Изолированно ВПГ-позитивные женщины имели относительный риск развития РШМ 1,2; женщины, позитивные только на ДНК ВПЧ 16/18, имели риск 4,3; женщины, позитивные в отношении двух вирусов (ВПГ и ВПЧ), имели риск 6,8 [22].

Разноречивые данные получены о роли хламидийной инфекции. В Испании и Колумбии было выполнено большое контролируемое исследование женщин с CIN III и инвазивным РШМ с целью оценки их связи с 6 инфекционны-

ми агентами: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Herpes simplex virus 2*, *Cytomegalovirus*. После выверки на наличие ДНК ВПЧ только *Chlamydia trachomatis* ассоциировалась с CIN III в обеих странах. Считается, что остальные инфекции являются суррогатными маркерами ВПЧ и никакого отдельного этиологического значения не имеют [23, 24].

В группе подростков ассоциация CIN с хламидийной инфекцией была отмечена в 61% случаев [25]. Предполагается, что при эктопиях цилиндрического эпителия *Chlamydia trachomatis* создает благоприятные условия для ВПЧ-инфекции посредством индукции метаплазии, стабилизируя вирусную репликацию в процессе репаративного клеточного деления [25–27].

Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал значительный риск как преинвазивной, так и инвазивной цервикальной патологии среди курильщиков [28]. Обнаружены высокие уровни никотина и котинина в цервикальной слизи, изменения местной цервикальной популяции лимфоцитов и снижение активности натуральных киллеров у курящих, обуславливающие иммуносупрессивные эффекты курения.

Установлено, что курение оказывает выраженное влияние на риск развития CIN III, умеренное — на риск CIN II и ограниченное — на риск CIN I. Относительный риск РШМ при курении достигает 7,2, причем имеет значение продолжительность и интенсивность курения. При длительности курения 5–10 лет риск составил 1,8, 11–20 лет — 2,8. Выкуривание менее 10 сигарет в день повышает риск неоплазии до 2,3; 20–29 сигарет в день — до 3,8; более 30 сигарет — до 5,1. Прекращение курения через 3 года снижает риск РШМ с 4,5 до 0,6–1,6 [29].

Факторами риска развития CIN II–III и РШМ являются также беременность и роды у женщин в возрасте до 18 лет. Dutta P.K. и соавт. установили, что относительный риск РШМ у имевших роды до 18 лет в 6 раз выше, чем у первобеременных старше 18 лет [30]. Беременность, с одной стороны, может служить маркером сексуальной активности, в то же время, гормональные изменения во время беременности и повышенная иммунная толерантность могут благоприятствовать персистенции и репликации ВПЧ.

ВПЧ-инфекция у подростков имеет транзитный характер: лишь 9% остаются инфицированными к концу 2-го года от момента обнаружения ВПЧ. Средняя продолжительность элиминации ВПЧ высокого риска составляет 12 мес, низкого риска — 6 мес [6]. В исследовании Ho G.Y. и соавт., в группе из 608 ВПЧ-инфицированных учащихся колледжей у 70% элиминация ВПЧ произошла в течение 12 мес и у 81% — в течение 24 мес [31].

Доказательством транзитности ВПЧ-инфекции у молодых женщин служат результаты двух проспективных исследований персистенции ВПЧ среди девочек-подростков, живущих половой жизнью. Rosenfeld W.D. и соавт. проследили 52 сексуально-активных девушек в возрасте 13–21 года в течение 13,3 мес, выполняя цитологическое исследование соскобов с шейки матки и ДНК-гибридизацию для диагностики ВПЧ. При первом визите ВПЧ был выявлен в 39,2% случаев, при повторном исследовании — у 25,5%. Однако, только у 1 девушки при обоих визитах обнаружился один и тот же тип вируса, у остальных выявлялись разные вирусные типы, что указывает на reinфекцию новыми типами ВПЧ [32]. В исследовании Moscicki A.B. и соавт. были прослежены 78 ВПЧ-инфицированных девочек-подростков, повторно исследованных

на ВПЧ в среднем через 4,6 мес. При повторном визите 50% были ВПЧ-негативными, и только 20% имели вирус ранее идентифицированного типа [33].

Несмотря на то, что сексуально активные подростки имеют высокую вероятность инфицирования ВПЧ и развития ВПЧ-ассоциированной CIN, цитологические находки у них характеризуются низкой степенью поражения, а ВПЧ-инфекция сама по себе является транзиторной.

При анализе 10 090 цитологических мазков от сексуально активных девочек-подростков в возрасте 12–18 лет интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) обнаружены у 5,7%, интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) — у 0,7%. Самой юной девочке в группе с HSIL типом мазка было 12 лет [34].

Частота выявления HSIL у подростков сходна с таковой у более взрослых женщин. В исследовании, включавшем анализ 10 296 цитогрaмм девочек-подростков, Mount S.L. и соавт. показали, что 0,7% Пар-тестов от 15–19-летних девочек были расценены как HSIL, в сравнении с 0,8% у женщин 20–29 лет и 0,7% у 30–39-летних [35].

В одном исследовании было показано, что лишь 54% образцов шейки матки, полученных при электроэксцизии, от подростков с HSIL, были расценены как CIN II [36]. В другом исследовании, только 50% подростков, направляемых на кольпоскопию с прицельной биопсией по поводу HSIL, имели гистологически подтвержденную CIN II или CIN III, что свидетельствует о гипердиагностике HSIL у подростков в значительном числе случаев [37]. В связи с этим, интерпретация данных кольпоскопии у подростков должна быть пересмотрена, поскольку наиболее часто обнаруживаемая в данной возрастной группе атипическая плоскоклеточная метаплазия имеет признаки, сходные с CIN, обуславливая направление на биопсию метapластического эпителия вместо неоплатического.

Syrjanen K. и соавт. провели наблюдение, согласно которому течение CIN II у девочек-подростков более сходно с CIN I, чем с CIN III. CIN II более распространен у подростков с HSIL типом цитологического мазка, чем CIN III, а случаи инвазивного РШМ у женщин моложе 20 лет очень редки — от 0 до 3 случаев на 1 млн. женщин данной возрастной группы [38]. С другой стороны, первый возрастной пик заболеваемости инвазивным РШМ приходится на возраст 25 лет, обосновывая более агрессивную тактику ведения пациенток, начиная с этого возраста.

Интересное исследование было проведено Lungu и соавт. относительно связи типа ВПЧ со степенью CIN. Оказалось, что CIN I является наиболее гетерогенным повреждением: 19% CIN I были ассоциированы с ВПЧ 6 или 11 типов, 29% содержали ВПЧ 16,18 или 33 типов и 19% ассоциировались с другими типами вируса. 22% CIN I включали более одного типа ВПЧ. CIN II и CIN III были относительно гомогенными в ассоциации с ВПЧ: 88% из них содержали ВПЧ 16, 18 или 33, и только 7% ассоциировались с множественными типами [39].

CIN III у подростков в большем проценте случаев, чем у взрослых ассоциируется с ВПЧ высокого риска. ВПЧ 16 и/или 18 был обнаружен у 84% подростков с CIN III и у 71% взрослых. Авторы делают вывод, что связь между юным возрастом (15–20 лет) и ВПЧ-инфекцией является более сильной для ВПЧ 18 и смешанной инфекции (ВПЧ 16/18), чем для ВПЧ 16 [40].

В ходе проспективного исследования 187 юных женщин 18–22 лет с LSIL установлено, что к концу 1-го года наблюдения нормальную цитологию без лечения имели 61%, к 3-му году 91% пациенток, и лишь у 3% пациенток отме-

чалось прогрессирование в CIN III степени. Инвазивный рак не был зарегистрирован ни в одном случае [41].

Ряд исследований продемонстрировали регрессию ВПЧ-ассоциированного LSIL в 70–94% случаев. Для подростков с персистирующей ВПЧ-инфекцией частота прогрессии в HSIL варьирует от 3 до 7%, в то время как случаи инвазивного плоскоклеточного РШМ в этой возрастной группе не встречаются [42].

Клиническое течение CIN связано с ВПЧ. В группе молодых женщин с положительным тестом на ВПЧ 16/18 без патологических изменений шейки матки к концу срока наблюдения (спустя 18 мес) в 30% случаев развились изменения шейки матки. В противоположность, в группе женщин с CIN, но с отрицательным тестом на ВПЧ 16/18 наблюдалась регрессия в 75% случаев [43].

Было подсчитано, что средний интервал между возрастом начала половой жизни и развитием CIN I составляет 9 лет. Каждая последующая степень развития CIN занимает 2,5 года [44]. По данным индийских ученых, прогрессирование до инвазивного рака отмечено в 0,73% случаев CIN I, в 5,08% — CIN II и в 15,6% — CIN III. Время прогрессирования до инвазивного РШМ составило при CIN I в среднем 26,6 мес, при CIN II — 21,7 мес, при CIN III — 12,1 мес [45].

Решить проблему «омоложения» ВПЧ-ассоциированного РШМ можно несколькими путями:

- 1) пассивная профилактика (предполагает динамическое наблюдение за пациентками);
- 2) активная профилактика (включает использование усовершенствованных средств барьерной защиты — микробицидов и вакцинацию).

Изменение возраста начала скрининга патологии шейки матки у подростков спорно. С одной стороны, для подростков характерно множество факторов, которые делают их группой высокого риска развития патологии шейки матки. Они имеют множество сексуальных партнеров, высокую частоту плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и ВПЧ-инфекции в дополнение к большей площади зоны трансформации. С другой стороны, стоимость диагностики и лечения цервикальных поражений низкой степени в популяции довольно велика, а для подростков закономерны естественная элиминация ВПЧ-инфекции и обратное развитие сквамозных интраэпителиальных поражений. Данных о развитии РШМ в возрасте до 19 лет практически нет [46, 47].

Традиционно скрининг РШМ начинался в возрасте 18 лет или с началом сексуальной активности. Этот возраст относили к периоду жизни, в течение которого молодые женщины имеют наибольший риск инфицирования ВПЧ. Согласно рекомендациям Food and Drug Administration (FDA), в США ВПЧ-тестирование в качестве скринингового теста в подростковой популяции не рекомендуется. Это связано с тем, что среди подростков чрезвычайно широко распространено повторное инфицирование ВПЧ, и большинство случаев ВПЧ-инфекции являются транзиторными [48, 49].

Вместе с тем известно, что ВПЧ способен вызывать цитологические аномалии, побуждающие к проведению кольпоскопии и прицельной биопсии. Проспективное исследование исходно ВПЧ-негативных подростков продемонстрировало, что для развития HSIL требуется 36 мес от момента инфицирования ВПЧ. В конце концов, случаи плоскоклеточного РШМ у женщин до 21 года чрезвычайно редки. В связи с этим, Американское общество онкологов и Американское общество акушеров-

гинекологов рекомендуют начинать цитологический скрининг спустя 3 года от начала половой жизни, но не позднее, чем в 21 год [50]. Эти рекомендации основаны на утверждении, что после начала половой жизни ВПЧ инфицируются большинство подростков, большая часть случаев ВПЧ-инфекции носит транзитный характер, а развитие рака в течение этого короткого периода практически невозможно.

Существуют специфические обстоятельства, оправдывающие раннее начало цервикального скрининга. Это относится к сексуально отягощенным подросткам, а также к тем, кто страдает заболеванием или получает лечение, компрометирующее иммунную систему.

Определение оптимальной частоты цервикального скрининга для женщин затруднительно. Американское общество гинекологов и Американское общество акушеров-гинекологов рекомендуют ежегодный цитологический скрининг при применении традиционного Пап-теста и скрининг с интервалом в 2 года при использовании жидкостной цитологии. Оба общества признают, что интервал скрининга для женщин старше 30 лет, имевших 3 последовательных удовлетворительных исследования, может быть увеличен с 2 до 3 лет. ВИЧ-позитивные, а также женщины с иммуносупрессией другого генеза должны продолжать ежегодный скрининг.

Существующие в России нормативные документы также не дают однозначных ответов на вопросы, касающиеся времени начала скрининга РШМ и временного интервала между тестами. Так, Приказ МЗ СССР №1253 от 1976 г. предписывает начинать скрининг с 18 лет, Приказ МЗ РФ № 103 от 2002 г. — с 35 лет, а Приказ МЗ РФ № 50 от 2003 г. о проведении целевой диспансеризации в Москве — с 30 лет. На практике в России проводится оппортунистический (добровольный или при возможности) скрининг, в котором участвует 14–30% женского населения, а межскрининговый интервал варьирует от 1 до 5 лет.

С недавнего времени наблюдается рост внимания к микробицидам — современным веществам местного действия в составе средств барьерной защиты, предотвращающим передачу вирусов и других патогенов, вызывающих ИППП, в том числе ВИЧ. Они могут быть в виде презервативов, диафрагм, таблеток, крема, геля и др. и содержать нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы антиретровирусов. Одним из наиболее эффективных методов доставки микробицидов являются вагинальные кольца.

Микробициды воздействуют на отдельные этапы жизненного цикла вирусов. Идеальный микробицид будет работать в трех направлениях: во-первых, лизировать вирусы во влагалище и шейке матки; во-вторых, предотвращать проникновение выживших вирусов в клетки хозяина; в-третьих, блокировать обратную транскриптазу — фермент, необходимый для репликации вирусов, попадающих в клетки. В то же время, эффективный микробицид не должен вызывать раздражение слизистой влагалища и шейки матки, повышающее риск инфицирования, а также отрицательно воздействовать на нормальную микрофлору нижнего отдела генитального тракта женщины и изменять кислотность влагалищной среды.

Массовые испытания микробицидов начались в конце 2004 г. в США, Африке и Азии. Единственный потенциальный микробицид, полностью прошедший клинические испытания, — ноноксинол-9 (Н-9) разрушает клеточные мембраны, оказывая повреждающее действие на слизистую влагалища, и, тем самым, не только не уменьшает,

но увеличивает риск передачи ВПЧ и ВИЧ. Проанализированы 9 рандомизированных контролируемых исследований с использованием Н-9: пять исследований были включены в обзор, четыре — в мета-анализ. Результаты четырех исследований (Roddy, 1998; Roddy, 2001; Richardson, 2001; Van Damme, 2001) ($n = 3454$) показали, что риск инфицирования ВИЧ не снижается у женщин, использовавших Н-9 (относительный риск 1,12; 95% доверительный интервал 0,88–1,42). Результаты трех исследований (Roddy, 1998; Richardson, 2001; Van Damme, 2001) ($n = 1795$) показали, что риск развития поражений гениталий достоверно выше у женщин, использовавших Н-9 (относительный риск 1,18; 95% доверительный интервал 1,02–1,36) [51]. В связи с этим FDA запретил использование этого препарата в США в качестве средства барьерной контрацепции.

На сегодняшний день протективное действие в отношении инфицирования вирусами (в том числе ВИЧ) доказано для PRO 2000 в концентрации 0,5% и VivaGel. Кроме того, в 16 странах мира проводятся клинические испытания 61 микробицида с участием более 60 000 супружеских пар. Эксперты прогнозируют, что эффективный микробицид появится на рынке уже к 2010 году. К сожалению, в нашей стране исследование микробицидов находится только на доклинической стадии.

Другой путь активной профилактики вирусной инфекции — вакцинация. В настоящее время имеются 2 зарегистрированные кандидатные коммерческие вакцины против ВПЧ. Гардасил (MSD) — квадριвалентная вакцина, включающая низкоонкогенные 6 и 11 типы вдобавок к 16 и 18, лицензирован в Европе в сентябре 2006 г., в России — в октябре 2006 г. Церварикс (GSK) включает 16 и 18 типы, лицензирован в Европе позднее — в 2007 г., в России — в 2008 г.

Анализ результатов рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований эффективности двух кандидатных вакцин с участием девочек-подростков и молодых женщин показал 94,7% эффективность в предотвращении инфицирования, 96% — в отношении персистирующей цервикальной инфекции (в течение 6 мес), 100% — в отношении персистирующей цервикальной инфекции (в течение 12 мес), 95,7% — в профилактике развития цитологических нарушений, 100% защиту от развития CIN всех степеней [52].

Серопротективный уровень антител против ВПЧ 16 и 18 типов достигался у 100% вакцинированных и наблюдался через 18 мес после введения последней дозы вакцины. Антитела сохранялись на протяжении 4,5 лет последующего наблюдения после введения первой дозы [53, 54].

Дополнительными преимуществами вакцины Церварикс является обеспечение перекрестной защиты у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса (31 и 45), а также более выраженного и длительного иммунного ответа за счет адъювантной системы AS04, превосходящий таковой при использовании солей алюминия (титр антител при применении AS04 был в 2 раза выше на протяжении 4 лет после введения первой дозы) [55]. Вакцина Гардасил обеспечивает защиту от развития аногенитальных кондилом и ювенильного респираторного папилломатоза, вызываемых ВПЧ 6, 11 типов.

У подростков и молодых женщин, исходно серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и/или 18 типов, вакцина вызывает выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин; при этом титр антител был

значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции. Таким образом, необходимость в общеклиническом, гинекологическом обследовании и ВПЧ-тестировании перед вакцинацией отсутствует [54]. Серологический ответ на введение двухвалентной вакцины в 2 раза выше у девочек 10–14 лет, чем у женщин 15–25 лет, что указывает на целесообразность вакцинации в более раннем возрасте [56].

Вакцинация против ВПЧ включена в национальные календари прививок 29 стран мира, из них в 6 странах — и для мальчиков. В России вакцинация против ВПЧ пока проводится на альтернативной основе.

Квадривалентная вакцина уже лицензирована в Великобритании для использования у мальчиков в возрасте 9–15 лет, хотя III фаза клинических испытаний, оценивающая иммуногенность и эффективность вакцины против ВПЧ у мужчин, все еще продолжается. Тем не менее, результаты одного опубликованного мультицентрового исследования квадривалентной вакцины, сходной с Гардасил, введенной 10–15-летним подросткам (506 девочкам и 510 мальчикам), показали высокий уровень иммуногенности (> 99%) для всех четырех типов (6,11,16,18) как у мальчиков, так и у девочек [57, 58].

Национальный обзор сексуальных отношений и образа жизни (NATSAL) в Великобритании в 2000 г. показал, что 34,6% мужчин в возрасте 16–44 лет имели более 10 сексуальных партнеров в сравнении с 19,4% среди женщин. Таким образом, мужчины имеют больший риск инфицирования и трансмиссии ВПЧ, чем женщины. Отсюда, каждый вакцинированный мужчина может

уменьшить инфекционный риск более чем для одной женщины [59]. Прогнозируемая эффективность специфической вакцинации женщин в отношении инфицирования ВПЧ составит лишь 60–75% по сравнению с гендерно-нейтральной стратегией вакцинации. Исторически гендерно-специфические программы иммунизации демонстрировали меньшую эффективность, чем гендерно-нейтральные.

Тем не менее, в настоящее время нет убедительных доказательств, свидетельствующих о снижении частоты ВПЧ-инфекции у женщин в результате вакцинации мальчиков. Уменьшение частоты генитальных кондилом как результат вакцинации квадривалентной вакциной, наблюдаемый у женщин, пока не продемонстрирован у мужчин [6]. Не следует забывать, что ВПЧ 16 и 18 также ассоциируются и с нецервикальными злокачественными новообразованиями, включая рак вульвы, полового члена, анальный и орофарингеальный раки. Согласно мировым данным, более 28 000 ежегодно регистрируемых злокачественных новообразований у мужчин связывают с ВПЧ 16 и 18 типов. Так, в Дании и Швеции 90% анального рака среди женщин и 100% среди гомосексуальных мужчин оказались позитивными в отношении ВПЧ высокого риска. Установлено, что анальный рак чаще ассоциируется с ВПЧ 16 типа, чем цервикальный [60]. В ряде исследований установлено, что ВПЧ 16 типа ответствен за 87–95% ВПЧ-позитивных орофарингеальных раков. Показано 14-кратное возрастание риска развития орофарингеального рака среди ВПЧ-позитивных пациентов [61].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. — Томск, 2002. — 100 с.
2. Waggoner S. Cervical cancer // *Lancet*. — 2003. — V. 361. — P. 2217–2225.
3. GLOBOCAN database. — Доступно на: <http://www-dep.iarc.fr/> last access 25.01.2007.
4. Козаченко В.П. Рак шейки матки // *Современная онкология*. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 2–4.
5. Waxman A.G. Cervical cancer screening in the early postvaccine era // *Obstet Gynecol. Clin. N. Am.* — 2008. — № 35. — P. 537–548.
6. Tristan A., Flander A. Human papillomavirus (including vaccines) // *Obstet Gynecol. and Reprod. Medicine*. — 2007. — № 17. — P. 324–329.
7. Winer R.L., Feng Q., Hughes J.P. et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 197. — P. 279–282.
8. Rosenfeld W.D., Vermund S.H., Wentz S.J. et al. High prevalence rate of human papillomavirus infection and association with abnormal Papanicolaou smears in sexually active adolescents // *AJDC*. — 1989. — V. 143. — P. 1443–1447.
9. Moscicki A.B., Palefsky J., Gonzales J. et al. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors // *Pediatric Res.* — 2000. — V. 28, № 5. — P. 507–513.
10. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // *Obstet Gynecol. Clin. N. Am.* — 2008. — V. 35. — P. 633–643.
11. Moscicki A.B., Burt B.G., Kanowitz S. et al. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women // *Cancer*. — 1999. — V. 85. — P. 1139–1144.
12. Bosh F.X., Burchell A.N., Shiffmann M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time-specific implications in cervical neoplasia // *Vaccine*. — 2008. — V. 25, № 10. — P. 1–16.
13. Herrero R., Brinton L.A., Reerves W.C. et al. Sexual behaviour, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population // *Cancer*. — 1990. — V. 65, № 2. — P. 380–386.
14. Mosher W.D., Chandra A., Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15–44 years of ages. — 2005. — V. 354. — P. 2645.
15. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191. — P. 182–192.
16. Савельева И.С., Волкова О.И., Гордничева Ж.А. Репродуктивное поведение и репродуктивное здоровье глазами подростков: потребности и нужды // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2006. — № 4. — С. 23–33.
17. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. — Кишинев, 1991. — С. 85.
18. Berrington de Gonzalez A., Sweetland S. et al. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis // *Br. J. Cancer*. — 2004. — V. 90, № 9. — P. 1787–1791.
19. Fisher M., Rosenfeld W.D., Burk R.D. Cervicovaginal human papillomavirus infection in suburban adolescents and young adults // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 119. — P. 821–825.
20. Taina E., Erkkola R., Kilku P. et al. Sexual behaviour and cervical intraepithelial neoplasia in teenagers // *Ann Chirug. et Gynecol.* — 1997. — V. 76, № 202. — P. 88–90.

21. Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet*. — 2001. — V. 357, № 9271. — P. 1831–1836.
22. Hildesheim A., Mann V., Brinton L. et al. Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer*. — 1999. — V. 49. — P. 335–340.
23. Villiens E.M., Wagner D., Schneider A. et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology // *Lancet*. — 1997. — V. 1. — P. 703–706.
24. Heinrich I., Heinrich J. Chlamydia infection und CIN // *Zbl. Gynakol.* — 1994. — V. 116, № 7. — P. 410–415.
25. Moscicki A.B., Winkler B., Irwin C.E. et al. Differences in biologic maturation, sexual behaviour and sexually transmitted disease between adolescents with and without CIN // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 115. — P. 487–493.
26. Wallin K.L., Wiklund F., Luostarinen T. et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma // *Int. J. Cancer*. — 2002. — V. 101, № 4. — P. 371–374.
27. Silins I., Ryd W., Strand A. et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus // *Int. J. Cancer*. — 2005. — V. 116, № 1. — P. 110–115.
28. Schiffman M.N., Haley N.J., Felton J.S. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix // *Cancer. Res.* — 1987. — № 47. — P. 3886–3888.
29. Acladios N., Sutton C., Mandal D. et al. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) // *Int. J. Cancer*. — 2002. — V. 98, № 3. — P. 435–439.
30. Dutta P.K., Padhy A.U., Midutta M. et al. A case-control study of cancer cervix patients attending common hospital // *Indian. J. Cancer*. — 1990. — V. 27, № 2. — P. 101–108.
31. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. The natural history of cervical papillomavirus infection in young women // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 338. — P. 423–428.
32. Rosenfeld W.D., Rose E., Vermund S.H. et al. Follow-up evaluation of cervicovaginal human papillomavirus infection in adolescent // *J. Pediatr.* — 1992. — V. 121. — P. 307–311.
33. Moscicki A.B., Shiboski S., Broering J. et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 132. — P. 277.
34. Wright J.D., Davila R.M., Pinto K.R. et al. Cervical dysplasia in adolescents // *Obstet Gynecol.* — 2005. — V. 106. — P. 115–120.
35. Mount S.L., Papillo J.L. A study of 10 296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnosis in Northern New England // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103. — P. 539.
36. Perlman S.E., Lubianca J.N., Kahn J.A. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedure (LEEP) // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2003. — V. 325. — P. 527.
37. Case A.S., Rocconi R.P., Straughn J.M.Jr. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes // *Obstet Gynecol.* — 2006. — V. 108. — P. 1369.
38. Syrjanen K., Kataja V., Yliskoski M. et al. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system // *Obstet Gynecol.* — 1992. — V. 79. — P. 675.
39. Lungu O., Xiao W. S., Felix J. et al. Relationship of human papillomavirus type to grade of cervical intraepithelial neoplasia // *JAMA*. — 1992. — V. 267. — № 18. — P. 2493–2496.
40. Johnson T.L., Joseph C.L., Caison-Sorey T.J. Prevalence of HPV 16 and 18 DNA sequences in CIN III lesions of adults and adolescents // *Diagn. Cytopathol.* — 1994. — V. 3, № 10. — P. 276–283.
41. Moscicki A.B., Shiboski S., Hills N.K. et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women // *Lancet*. — 2004. — V. 364. — P. 1678–1683.
42. Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* — 2004. — V. 17. — P. 303–311.
43. Moore K., Cofer A., Elliot L. et al. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment and outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — V. 197. — P. 141–146.
44. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P. et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191. — P. 731–738.
45. Murthy N.S., Sehgal A., Satyanarayana L. Risk factors related to biological behaviour of precancerous lesions of the uterine cervix // *Brit. J. Cancer*. — 1990. — V. 61, № 5. — P. 732–736.
46. Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S. et al. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer // *Vaccine*. — 2006. — V. 24, № 3. — P. 342–351.
47. Moscicki A.B., Palefsky J., Gonzales J. et al. Colposcopic and histologic findings and human papillomavirus DNA test variability in young women positive for HPV DNA // *J. Inf. Dis.* — 2002. — V. 166. — P. 951–957.
48. Moscicki A.B. Impact of HPV infection in adolescent populations // *J. Adolesc. Health*. — 2005. — V. 37. — P. 3–9.
49. Moscicki A.B., Hills N.K., Shiboski S. et al. Risks for incident human papillomavirus infections and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females // *JAMA*. — 2001. — V. 285. — P. 2995.
50. Saslow D., Runowicz C., Solomon B. et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer // *CA Cancer. J. Clin.* — 2002. — V. 52. — P. 342–362.
51. Cutler B., Justman J. Vaginal microbicides and the prevention of HIV transmission // *The Lancet. Inf. Dis.* — 2008. — V. 8, № 11. — P. 685–697.
52. Monsonego J. Eurogin 2006 expert consensus report innovations in cervical cancer prevention: science, practice and actions // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — V. 103. — P. 7.
53. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356. — P. 1928–1943.
54. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2006. — V. 367. — P. 1247–1255.
55. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2004. — V. 364. — P. 1757–1765.
56. Dubin G. HPV vaccine Adolescent Study Investigators Network. Enhanced immunogenicity of a candidate human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine with novel AS04 adjuvant in pre-teens/ adolescents // Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Washington, 2005.
57. Kubba T. Human papillomavirus vaccination in the United Kingdom: what about boys? // *Reproductive health matters*. — 2008. — V. 16, № 32. — P. 97–103.
58. Block S.L., Nolan T., Sattler C. et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women // *Paediatrics*. — 2006. — V. 118. — P. 2135–2145.
59. Svare E.I., Kjaer S.K., Worm A.M. et al. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women // *Sex. Transm. Inf.* — 2002. — V. 78. — P. 215–218.
60. Frish M., Fenger C., Brule A.J. et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomavirus // *Cancer. Research*. — 1999. — V. 59. — P. 753–757.
61. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer // *New. Engl. J. of Med.* — 2007. — V. 356. — P. 1944–1956.

Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Омализумаб: расширение возможностей лечения atopических болезней

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: 10.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Обзор освещает опыт и перспективы применения в аллергологии иммунобиологического препарата омализумаб, который представляет собой моноклональные антитела к иммуноглобулину Е. Растущий успешный опыт применения анти-IgE-терапии подтверждает предположение, что лечение омализумабом может модифицировать течение бронхиальной астмы, предотвращая процессы ремоделирования в дыхательных путях и снижая гиперреактивность бронхов. Сегодня широко обсуждаются и другие возможные области применения анти-IgE-терапии. Омализумаб может сыграть важную роль в лечении различных потенциально IgE-зависимых болезней, в числе которых крапивница и ангионевротический отек, аллергический ринит, назальный полипоз и тяжелые формы аллергического конъюнктивита. Кроме того, включение омализумаба в протокол аллергенспецифической иммунотерапии также может обеспечивать значительные преимущества. Выясняется потенциальная роль омализумаба в лечении других atopических болезней, в частности аллергического бронхолегочного аспергиллеза, atopического дерматита и пищевой аллергии.

Ключевые слова: омализумаб, анти-IgE-терапия, иммунобиологические препараты, иммуноглобулин Е, бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, идиопатическая крапивница, лечение, дети.

Прогресс в понимании механизмов иммунного воспаления, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы и других аллергических болезней, способствует созданию принципиально нового поколения лекарственных средств для лечения этой патологии. Большинство современных иммунобиологических препаратов, таких как анти-ФНО α моноклональные антитела (mAb) (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), антагонисты ИЛ 5 (мепо-

лизумаб), антагонисты ИЛ 4 (пазолизумаб, альтракин-цепт, питракинра), антагонисты ИЛ 13 (CAT354 mAb и QAX576 mAb), антагонисты ИЛ 9 (MEDI-528), антагонисты ИЛ 2 (даклизумаб), находятся на различных стадиях клинических испытаний и пока не применяются в широкой практике для лечения аллергических болезней.

Однако, уже сегодня можно говорить, что первый успешный шаг в новую эпоху иммунотерапии сделан. Данный

T.V. Kulichenko

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

Omalizumab: expanded opportunities for the atopical diseases treatment

The review highlights experience and administration perspectives of the immunobiological medication Omalizumab in allergy. Omalizumab is the anti-IgE monoclonal antibody. Growing successful experience of anti-IgE application confirms the assumption that treatment by Omalizumab may modify the course of bronchial asthma, by preventing the remodeling processes in the respiratory tracts and reducing hyperactivity of bronchi. Today, it is widely discussed what other possible areas of anti-IgE therapy there might be. Omalizumab might be very important in treatment of different potentially IgE-dependent diseases, among which there is urticaria and angioneurotic edema, allergic rhinitis, nasal polyposis and severe forms of allergic conjunctivitis. Besides, Omalizumab, as part of the allergen specific immunotherapy protocol, may also provide sizable advantages. The author reveals potential role of Omalizumab in treatment of other atopical diseases, such as allergic bronchopulmonary aspergillosis, atopical dermatitis and food allergy.

Key words: Omalizumab, anti-IgE therapy, biological agents, IgE, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopical dermatitis, idiopathic urticaria fever, treatment, children.

обзор освещает опыт и перспективы применения в аллергологии одобренного для практического использования во многих странах мира иммунобиологического препарата омализумаб (Ксолар, Новартис), который представляет собой моноклональные антитела к иммуноглобулину E.

Почему актуален поиск новых лекарственных средств для контроля бронхиальной астмы? Несмотря на значительные успехи в лечении бронхиальной астмы, достигнутые благодаря использованию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и комбинаций ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), эпидемиологические и клинические исследования показывают, что контроль болезни остается неудовлетворительным. Наиболее серьезную проблему по-прежнему представляют пациенты с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Именно они относятся к группе высокого риска госпитализаций и летального исхода [1]. Лечение пациентов с тяжелой неадекватно контролируемой астмой требует значительных расходов ресурсов здравоохранения [2].

Исследование GOAL продемонстрировало, как трудно достичь контроля тяжелой бронхиальной астмы: несмотря на оптимизированное лечение комбинацией флутиказона с сальметеролом, у 38% пациентов так и не удалось достичь хорошего контроля болезни. Дополнительное применение пероральных ГКС позволило улучшить уровень контроля только еще у 7% больных [3]. В исследовании INSPIRE (International Asthma Patient Insight Research) выяснилось, что несмотря на постоянную поддерживающую терапию ИГКС (30% больных) или ИГКС + длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) (70% пациентов), до 74% больных вынуждены были ежедневно пользоваться короткодействующими β_2 -агонистами, а 72% пациентов были классифицированы как не имеющие адекватного контроля болезни (рис. 1) [4]. Исследования показывают, насколько сильно тяжелая бронхиальная астма изменяет жизнь пациента (рис. 2) [5]. В лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей достижение контроля болезни также остается далеко не реализованной задачей. В исследовании TENOR (The Epidemiology and Natural history of asthma Outcomes and treatment Regimens) была включена большая группа детей 6–11 лет и подростков 12–17 лет, страдающих тяжелой бронхиальной астмой. Это исследование предполагало трехлетнее проспективное наблюдение за состоянием пациентов с оценкой функции легких, получающих стандартную базисную терапию. В результате было показано, что, несмотря на проводимое лечение (62% больных использовали постоянно не менее 3-х противоастматических препаратов), 53% детей и 44% подростков периодически нуждаются в лечении системными глюкокортикостероидами, 27% детей и 19% подростков регулярно обращаются за экстренной медицинской помощью [6].

Омализумаб является в настоящее время единственным иммунобиологическим препаратом, рекомендованным для лечения среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы у взрослых и детей старше 12 лет, симптомы которой не удается адекватно контролировать ингаляционными глюкокортикостероидами [7].

Механизм действия анти-IgE. Иммуноглобулин E (IgE) является основным медиатором в патогенезе бронхиальной астмы и других аллергических болезней, что, безусловно, заставляет считать его главной мишенью в их лечении [8]. В популяционных исследованиях у большинства больных бронхиальной астмой выявляется повышенный уровень этого иммуноглобулина [9]. IgE связывается с высокоаффинными рецепторами тучных клеток и базофилов FcεR1. При взаимодействии связанных IgE с аллергеном

Рис. 1. Несмотря на лечение ИГКС или ИГКС + ДДБА, 72% пациентов недостаточно хорошо контролируют болезнь [4]

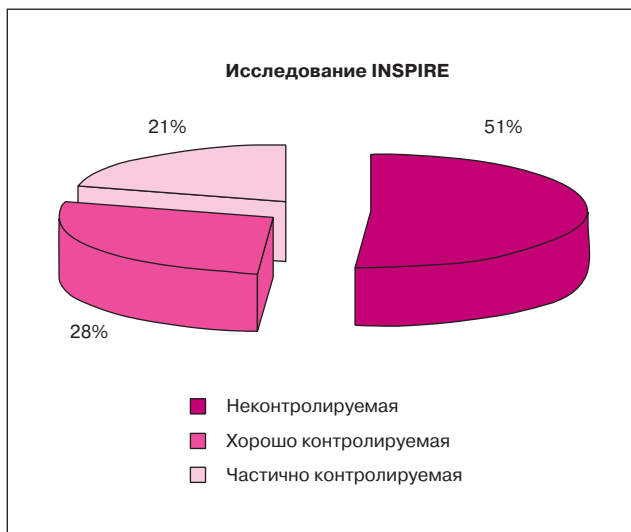
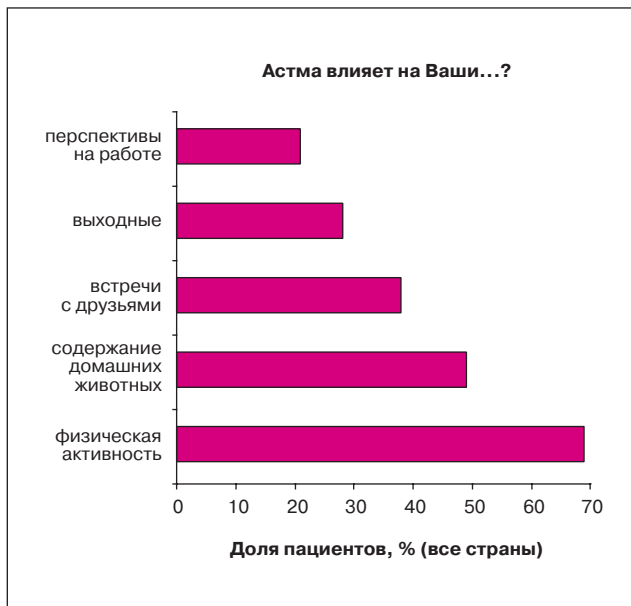


Рис. 2. Тяжелая бронхиальная астма обуславливает серьезные ограничения в жизни пациентов [5]



запускается каскад воспалительных реакций, в которых посредниками выступают гистамин, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов, что способствует дальнейшему вовлечению в процесс других клеток воспаления [10]. Омализумаб представляет собой препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к Fc-фрагменту IgE, который предотвращает связывание IgE с его высокоаффинным рецептором на тучных клетках и базофилах [11]. Таким образом, омализумаб не взаимодействует с уже фиксированными на мембранах тучных клеток иммуноглобулинами (в противном случае это могло бы вызвать развитие анафилактической реакции). Уменьшение количества связанных IgE на мембранах эффекторных клеток снижает высвобождение медиаторов при контакте с аллергеном. Кроме того, омализумаб уменьшает экспрессию FcεR1 на базофилах и тучных клетках, снижая их способность связывать IgE [10, 11].

Взаимодействие омализумаба со свободно циркулирующими IgE приводит к снижению их уровня в крови на 99%. Через 3 мес от начала лечения у пациентов с аллергическим ринитом высвобождение гистамина базофилами снижается на 90%, доказано снижение экспрессии рецепторов FcεR1 на мембранах базофилов, моноцитов и дендритных клеток уже на 7-й день лечения [12, 13]. Анти-IgE-терапия влияет как на раннюю, так и на позднюю фазу аллерген-индуцированного иммунного ответа [14, 15]. На фоне лечения омализумабом у больных достоверно снижается также и количество FcεR1-позитивных клеток в подслизистом слое бронхов и в эпителии [16]. Происходит также значимое снижение количества эозинофилов в мокроте и слизистой дыхательных путей. Клиническим от-

ражением этого процесса является снижение обострений бронхиальной астмы и тяжести течения болезни [17, 18]. Кроме того, снижение экспрессии FcεR1 на антиген-презентирующих дендритных клетках может способствовать уменьшению распознавания аллергена и угнетению аллергического ответа на контакт с аллергеном [19].

Эффективность омализумаба при бронхиальной астме. Сегодня омализумаб (Ксолар, Новартис) рекомендован к применению у подростков с 12 лет и взрослых. Проведено большое количество контролируемых рандомизированных исследований, показавших эффективность омализумаба у больных атопической бронхиальной астмой (табл. 1). Основными показателями эффективности анти-IgE-терапии практически во всех исследованиях были

Таблица 1. Исследования эффективности омализумаба у пациентов старше 12 лет, страдающих бронхиальной астмой

Автор	Характеристика исследования	Характеристика пациентов	Количество пациентов (n)	Основные результаты исследования
Humbert и соавт. (исследование INNOVATE) [3]	Двойное слепое, в параллельных группах, многоцентровое 28 нед	Тяжелая астма (≥ 2 обострений в год). Возраст 12–75 л. + кожные пробы	209 — омализумаб 210 — плацебо	Снижение на 26% частоты клинически значимых обострений, на 50% — тяжелых обострений, на 44% снижение обращений за экстренной помощью
Ayres и соавт. [27]	Открытое, в параллельных группах, 49 центров, 52 нед	Среднетяжелая + тяжелая БА ≥ 2 лет (≥ 1 обращения за экстр. помощью и ≥ 1 курса ГКС в год) + кожные пробы к 2 клинически значимым аллергенам	206 — омализумаб 106 — группа сравнения	Снижение потребности в ГКС, внеплановых визитов к врачу, пропусков школы и работы на 50%. Снижение частоты обострений на 60%
Busse и соавт. [20]	Фаза III, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое, 56 нед	Тяжелая БА ≥ 1 года (ежедневно ИГКС). Возраст 12–75 л. + кожные тесты хотя бы к одному аллергену	268 — омализумаб 252 — плацебо	Снижение на 50% обострений БА ежегодно. Снижение дозы ИКС на фоне лечения омализумабом. Улучшение повседневных показателей контроля БА
Holgate и соавт. [21]	Рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое, 48 нед	Тяжелая атопическая БА (ежедневно ИГКС). Возраст 12–75 л. IgE общий 30–700 МЕ/мл + кожные тесты	126 — омализумаб 109 — плацебо	Снижение дозы флутиказона на фоне лечения омализумабом
Soler и соавт. [22]	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, в параллельных группах, многоцентровое, 28 нед	Тяжелая и среднетяжелая атопическая БА (≥ 1 года). Возраст 12–75 л. IgE в сыворотке 30–700 МЕ/мл + кожные тесты	274 — омализумаб 272 — плацебо	Уменьшение частоты обострения на 58% в стероид-стабильной фазе и на 50% в на фоне снижения дозы ГКС
Holgate и соавт. [28]	Мета-анализ трех исследований 28 нед	Тяжелая и среднетяжелая БА с постоянным приемом ИКС	1412 пациентов	Снижение частоты обострений БА на фоне лечения омализумабом
Buhl и соавт. [24]	Двойное слепое, продолжение исследования Soler et al., 24 нед	Тяжелая и среднетяжелая БА длительностью ≥ 1 год. Возраст 12–75 л. + кожные пробы. Уровень IgE 30–700 МЕ/мл	254 — омализумаб 229 — плацебо	Снижение дозы белометазона на фоне лечения омализумабом. Лучший контроль БА на фоне лечения
Lanier и соавт. [29]	Двойное слепое, продолжение исследования Busse et al., 24 нед	Тяжелая атопическая БА ≥ 1 года (ежедневно ИГКС). Возраст 12–75 л. + кожные пробы хотя бы с 1 аллергеном	245 — омализумаб 215 — плацебо	Значимое снижение частоты обострений и уменьшение дозы ИКС на фоне лечения омализумабом

Примечание.

БА — бронхиальная астма; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.



Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием¹

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой²

КСОЛАР / XOLAIR®

Лекарственная форма. Омализумаб, Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахарозы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг - 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. **Побочное действие.** В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакции в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гельминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и опухание суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 29.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: www.ginasthma.org, 2008.

2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60:309–316.

снижение частоты обострений бронхиальной астмы, снижение потребности в экстренной медицинской помощи и госпитализациях, уменьшение дозы системных и ингаляционных глюкокортикостероидов, улучшение качества жизни пациентов. Существенно, что все многочисленные исследования солидарны в своих позитивных оценках этого нового вида базисной терапии бронхиальной астмы. Три больших рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, включавшие в общей сложности 1318 пациентов, показали значительное снижение частоты обострений бронхиальной астмы, потребности в госпитализациях и использовании ИГКС у больных на фоне лечения омализумабом [20–22]. В последующем метаанализе было выявлено особое преимущество анти-IgE-терапии для пациентов с высоким риском фатальной астмы. Согласно данным Bousquet et al., ежегодное количество обострений у больных снижалось на 38% ($p < 0,0001$), а количество визитов за экстренной медицинской помощью — на 47% ($p < 0,0001$), по сравнению с группой, получавшей плацебо [23]. Улучшение качества жизни больных бронхиальной астмой было продемонстрировано во многих исследованиях [24–26].

Существенным ограничением широкого применения омализумаба является его высокая стоимость. Действительно, начальный этап лечения омализумабом не является экономически выгодным, по сравнению со стандартной базисной терапией. Фармакоэкономический анализ показывает, однако, существенное снижение расходов в связи с уменьшением количества обращений за экстренной медицинской помощью, госпитализаций, внеплановых визитов к врачу, пропущенных по болезни рабочих или учебных дней, а также в связи с отсутствием необходимости лечить побочные эффекты от высоких доз глюкокортикостероидов.

С учетом фармакоэкономических аспектов особую значимость обретает проблема отбора больных для лечения омализумабом. Можно ли прогнозировать до начала лечения, у каких пациентов эффективность анти-IgE-терапии будет оправдывать ее экономическую целесообразность? Bousquet и соавт. (2007) провели многофакторный анализ семи рандомизированных контролируемых исследований для прогнозирования наилучшего ответа на это лечение [30]. Ни один из исходных клинических критериев, в том числе и стартовый уровень IgE, согласно результатам анализа, не коррелировал с тяжестью течения болезни, исследование не выявило прогностически значимых критериев хорошего ответа на лечение омализумабом. Было показано, что прогнозы можно строить на основании динамического наблюдения за состоянием пациентов, которое должно включать анамнез, дневник симптомов, анализ потребности в лекарственных препаратах и измерениях пиковой скорости выдоха и спирометрии. В результате был сделан вывод о необходимости принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения омализумабом по истечении 16 нед от начала терапии*.

Омализумаб в лечении бронхиальной астмы у детей и подростков. Первый опыт лечения омализумабом детей 6–12 лет был опубликован Milgrom H. и соавт. еще в 2001 г. [31]. В это исследование были включены дети 6–11 лет, страдающие среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, 225 детей получали омализумаб, 109 — плацебо. Исследование ставило целью оценить безопасность омализумаба у детей, его влияние на частоту обострений бронхиальной астмы, потребность в ИГКС. После 16 нед

стабильной дозы ИГКС на фоне лечения начиналось постепенное снижение дозы базисной терапии до минимально адекватной дозы. В результате оказалось, что дозу ИГКС удалось существенно снизить у большего числа пациентов, получавших омализумаб, чем в группе получавших плацебо. Кроме того, на фоне омализумаба минимально необходимая доза ИГКС была значительно ниже, частота обострений, потребность в экстренной медицинской помощи, количество пропусков школы были меньше, а показатели пикфлоуметрии выше. Уровень свободного IgE в сыворотке снизился на 95–99%. При этом частота нежелательных явлений в обеих группах не различалась. В дальнейшем это исследование было продолжено до 52 нед лечения омализумабом. Результаты были не менее впечатляющими. 81% больных не нуждались в дополнительных противоастматических препаратах на фоне лечения омализумабом. Более 90% тех, кто еще в первые 24 нед исследования смог совсем отказаться от базисной терапии ИГКС, не нуждался в ней и к 52-й нед лечения. Частота нежелательных явлений не нарастала, анафилактических и иммунокомплексных реакций не было отмечено, уртикарные высыпания имели место у 4,9% больных. Частота обострений бронхиальной астмы оставалась низкой, а 55% детей вообще не имели обострений за весь период анти-IgE-терапии [32]. Отмечено достоверное снижение оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов, получавших омализумаб, как после 24, так и после 52 нед лечения, вне зависимости от того, что многие из них вообще не получали в этот период ИГКС [33].

Подростки 12–18 лет были включены практически во все контролируемые исследования эффективности и безопасности омализумаба (табл. 1). Однако, особенности течения болезни в детском и подростковом возрасте заставляют выделять эту группу пациентов и анализировать полученные данные отдельно. Обобщенные данные 5 рандомизированных контролируемых исследований о лечении омализумабом 146 подростков в течение 28–32 нед показывают значимое снижение потребности в глюкокортикостероидах и экстренной медицинской помощи, существенно снизились пропуски школы [34]. 89,7% пациентов на фоне лечения омализумабом не имели обострений бронхиальной астмы [35]. Средний прирост ОФВ₁ на фоне лечения составил 268 мл (13,8%) у больных, получавших омализумаб, по сравнению с 98 мл (5,5%) у получавших плацебо.

Расширение возрастных границ применения омализумаба у детей сегодня уже можно считать ближайшей перспективой. В мае 2009 г. опубликованы результаты контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей 6–11 лет. В исследование были включены 576 пациентов, из них 384 получали лечение омализумабом в течение 52 нед. Средняя доза ИГКС в начале исследования составляла 515 мкг/сутки по флутиказону. В течение первых 24 нед (доза ИГКС оставалась стабильной у всех больных) отмечено снижение частоты обострений бронхиальной астмы в группе лечившихся омализумабом на 31%, по сравнению с группой плацебо. В последующие 28 нед анти-IgE-терапии обострения развивались реже на 43% [36]. В этом исследовании была показана отличная переносимость омализумаба у детей. Профиль его безопасности не отличался от данных, полученных у взрослых и подростков, а частота анафилаксии, кожных высыпаний,

* Согласно инструкции к препарату Ксолар этот срок сокращен до 12 недель.

а том числе крапивницы, частота местных реакций на инъекции было вдвое ниже, чем в группе плацебо [37].

Безопасность омализумаба. Как уже говорилось, теоретическая возможность тяжелых побочных реакций на фоне лечения омализумабом невелика. Препарат связывается только со свободным IgE в крови и не может взаимодействовать с уже связанным рецепторами эффекторных клеток IgE. В исследования безопасности омализумаба было включено более 5000 пациентов. В этих исследованиях частота развития нежелательных явлений была невысокой, побочные эффекты ограничивались преимущественно локальными реакциями в местах инъекций. Частота нежелательных явлений и их структура не различалась с группой плацебо [38]. Проведенный постмаркетинговый анализ безопасности омализумаба показал, что в период с 1 июня 2003 года по 31 декабря 2005 г. омализумаб получали около 40 000 пациентов, из них у 35 больных зарегистрирован 41 эпизод анафилаксии, возможно, связанной с омализумабом, за весь период лечения. Эти показатели сопоставимы с зафиксированной ранее частотой анафилаксии, составляющей 0,09%. Летальных исходов в результате этих осложнений лечения не было [39].

Сегодня широко обсуждаются другие возможные области применения анти-IgE-терапии. Омализумаб может сыграть важнейшую роль в лечении различных потенциально IgE-зависимых болезней, в числе которых крапивница и ангионевротический отек, аллергический ринит, назальный полипоз и тяжелые формы аллергического конъюнктивита. Кроме того, включение омализумаба в протокол аллергенспецифической иммунотерапии также может обеспечивать значительные преимущества. Выясняется потенциальная роль омализумаба в лечении других atopических болезней, в частности, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, atopического дерматита и пищевой аллергии.

Омализумаб в лечении сезонного аллергического ринита. Лечение омализумабом достоверно снижает гиперреактивность слизистой носовых ходов [40]. Первые сообщения о применении омализумаба для лечения сезонного аллергического ринита у взрослых и подростков появились уже 10 лет назад, но в связи с малым количеством наблюдений существенных различий по шкале тяжести симптомов в сезон цветения у пролеченных больных отмечено не было [41].

В последующее исследование было включено уже 536 пациентов с сезонным аллергическим ринитом, сенсибилизацией к злаковым травам [42]. Омализумаб вводился подкожно в течение 12 нед, причем лечение начиналось за 2 нед до сезона цветения злаковых трав. Был выявлен дозозависимый эффект омализумаба на качество жизни, степень выраженности симптомов поллиноза.

Эффективность омализумаба была показана также у пациентов с тяжелым и среднетяжелым сезонным аллергическим ринитом, вызванным пылью березы [43]. У пациентов, получавших омализумаб, помимо клинического улучшения состояния в сезон цветения, не отмечалось существенного повышения количества эозинофилов в крови и назальной слизи. Эозинофилия периферической крови, эозинофилия тканей и количество FcεR1-позитивных клеток коррелировали с уровнем свободного IgE в сыворотке. В дальнейшем эффективность омализумаба у больных с сезонным аллергическим ринитом была доказана во многих клинических исследованиях у подростков и взрослых (табл. 2).

Омализумаб в комбинации с аллергенспецифической иммунотерапией. Эффективность комбинации «омализу-

маб + аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)» изучалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у детей и подростков (возраст 6–17 лет) с подтвержденной лабораторно и клинически аллергией на пыльцу березы и трав [44]. 255 пациентов были рандомизированы в 4 группы: береза АСИТ/плацебо, береза АСИТ/омализумаб, травы АСИТ/плацебо, травы АСИТ/омализумаб. Ежедневное введение аллергенов (АСИТ) было начато за 14 нед до сезона цветения на 12-й нед лечения омализумабом/плацебо. В результате было показано достоверное преимущество в течении поллиноза у больных, получавших АСИТ и омализумаб. Степень тяжести симптомов и потребность в лекарственной терапии снижалась на фоне комбинации АСИТ + омализумаб на 50%, по сравнению с одной АСИТ. Кроме того, пациенты, лечившиеся омализумабом, имели меньшую тяжесть симптомов вне зависимости от эффективности проведенной АСИТ.

Омализумаб в лечении круглогодичного аллергического ринита. Первые опубликованные данные о применении омализумаба при круглогодичном аллергическом рините свидетельствовали о его эффективности у 289 пациентов с выраженными симптомами болезни продолжительностью более 2-х лет, положительными кожными пробами к домашней пыли, эпидермальным аллергенам и уровнем общего IgE 30–700 МЕ/мл [45]. Препарат вводился каждые 2 или 4 нед в дозе не менее 0,016 мг/кг омализумаба на единицу IgE (МЕ/мл). Критерием эффективности являлась тяжесть симптомов по специальной шкале, на фоне омализумаба она значительно снижалась. Последующий анализ показал, что пациенты, нечувствительные к лечению назальными кортикостероидами или аллергенспецифической иммунотерапией, также имели значительное клиническое улучшение на фоне лечения по сравнению с плацебо. У пациентов, лечившихся омализумабом, значительно снижалась потребность как в поддерживающей, так и в экстренной лекарственной поддержке. На фоне анти-IgE-терапии улучшались качество жизни и тяжесть симптомов ринита.

Омализумаб в лечении хронической крапивницы. Хроническая крапивница, в том числе и вызываемая физическими факторами, такими как холод, инсоляция или давление, имеет место у 25% пациентов, страдающих крапивницей. Среди них у 3/4 больных диагностируется идиопатическая крапивница, что подразумевает отсутствие явного провоцирующего фактора. У 40–50% больных с так называемой идиопатической крапивницей выявляются IgG-антитела к α-субъединице FcεR1 тучных клеток, а еще у 5–10% больных имеются IgG-антитела к IgE [47]. Вызываемое омализумабом снижение экспрессии поверхностных FcεR1 на тучных клетках может способствовать уменьшению выброса медиаторов и регрессу симптомов крапивницы [48].

Опубликованы данные о клинической эффективности омализумаба в лечении идиопатической крапивницы, резистентной к антигистаминным, антилейкотриеновым препаратам, низкой чувствительностью к системным ГКС. Лечение омализумабом в таких случаях может способствовать снижению количества антител к анти-IgE-рецепторам [49].

Омализумаб в лечении назального полипоза. Опыт применения анти-IgE для лечения назального полипоза пока не велик, однако, уже сегодня можно уверенно говорить об открытии еще одной важнейшей сферы его приложения. Проведенные исследования показывают, что степень тяжести назального полипоза коррелирует с уровнем IgE в крови. Проблема рецидивирования полипозного рино-

Таблица 2. Рандомизированные контролируемые исследования омализумаба у пациентов с аллергическим ринитом

Исследование	Пациенты	Терапия	Результаты
Casale и соавт., 1997 [41]	Взрослые; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет	$n = 181$, в/в перед сезоном, затем в группах п/к, в/в в разных дозах, плацебо; курс 12 нед	- Нет различий омализумаба и плацебо - Фармакокинетический и фармакодинамический профили в/в и п/к введения эквивалентны - Дозозависимое снижение сывороточного IgE - Клинический эффект только у больных с адекватным снижением сывороточного IgE
Casale и соавт., 2001 [42]	Возраст 12–75 лет; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет; исходный IgE 30–700 МЕ/мл	$n = 400$, 50–150–300 мг и плацебо п/к каждые 3 нед при IgE 151–700 МЕ/мл и каждые 4 нед при IgE 30–150 МЕ/мл; курс 12 нед	- Дозозависимое уменьшение назальных симптомов, улучшение качества жизни - Снижение тяжести симптомов коррелировало со снижением общего IgE в крови - Нет различий с плацебо в развитии побочных эффектов
Adelroth и соавт., 2000 [43]	Взрослые; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет; исходный IgE 30–700 МЕ/мл	$n = 164$, 300 мг п/к против плацебо каждые 3 нед при IgE 151–700 МЕ/мл и каждые 4 нед при IgE 30–150 МЕ/мл; курс 8 нед	- Стабильность симптомов в сезон цветения, по сравнению с ухудшением в группе плацебо - Уменьшение глазных симптомов - Корреляция между клинической эффективностью омализумаба и его дозой
Chervinsky и соавт., 2003 [45]	Возраст 12–75 лет; круглогодичный аллергический ринит; исходный IgE 30–700 МЕ/мл	$n = 144$, 0,016 мг/кг/IgE каждые 4 нед п/к против плацебо, курс 16 нед	- Снижение степени тяжести назальных симптомов при лечении омализумабом - Улучшение качества жизни по сравнению с плацебо
Kuehr и соавт., 2002 [44]	Возраст 6–17 лет; сезонный аллергический ринит ≥ 2 лет; исходный IgE 30–1300 МЕ/мл	АСИТ 14 нед до сезона, затем 0,016 мг/кг/IgE каждые 4 нед п/к против плацебо, курс 24 нед	Уменьшение симптомов и потребности в дополнительных лекарствах у больных, получающих АСИТ в комбинации с омализумабом, по сравнению с АСИТ
Vignola и соавт., 2004 [46]	Возраст 12–75 лет; круглогодичный ринит + астма; исходный IgE 30–1300 МЕ/мл	$n = 209$, 4 нед ИКС, затем 0,016 мг/кг/IgE каждые 4 нед п/к против плацебо, курс лечения 28 нед	- Более редкие обострения астмы в группе пациентов, получавших омализумаб - Возрастание качества жизни - Уменьшение симптомов астмы, ринита в группе пациентов, получавших омализумаб

Примечание.

n — количество пациентов; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

синусита после удаления полипов до настоящего времени не имела решения. Лечение омализумабом не способствует регрессу уже сформировавшихся полипов, однако, анти-IgE-терапия в послеоперационном периоде после полипэктомии препятствует их рецидивированию [50].

Омализумаб в лечении аллергического конъюнктивита. Тяжелый атопический кератоконъюнктивит обычно имеет хроническое течение, может приводить к нетрудоспособности и даже к слепоте. Как и другие атопические болезни, при аллергическом кератоконъюнктивите имеет место гиперпродукция IgE, специфическая сенсибилизация. Тяжелые формы кератоконъюнктивита в связи с этим рассматриваются как еще одна потенциальная ниша применения омализумаба [51].

Омализумаб в лечении атопического дерматита. У большинства больных атопический дерматит удается весьма успешно контролировать стандартной терапией, включающей лечебную косметику, топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. Существует небольшая группа пациентов, резистентных к местному лечению. В этих случаях встает вопрос о использовании системных ГКС или иммуносупрессоров. Сегодня на-

капливается опыт лечения таких неподдающихся стандартной терапии пациентов циклоспорином, азатиоприном, инфликсимабом, недавно начал применяться мофетил микофенолат [52].

Клинические исследования эффективности омализумаба в лечении атопического дерматита пока не проводились. В литературе имеются лишь сообщения об успешном применении его при тяжелых резистентных формах у отдельных больных [53–55]. Кроме того, проанализирована эффективность омализумаба в отношении атопического дерматита у больных с сочетанными формами атопии. В одном из исследований проведен проспективный анализ лечения омализумабом 21 пациента 14–64 лет с тяжелой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим атопическим дерматитом. Уровень общего IgE у них составлял от 18 до 8369 МЕ/мл (!). Тяжесть атопического дерматита оценивалась до лечения, через 1, 3, 6 и 9 мес лечения по индексу SCORAD. У всех пациентов отмечено статистически значимое клиническое улучшение в течении атопического дерматита ($p < 0,00052$) [56].

Опубликованы первые результаты 24-недельного плацебо-контролируемого исследования безопасности омали-

зумаба у детей 4–12 лет, страдающих тяжелым атопическим дерматитом, пищевой аллергией и имеющих уровень общего IgE > 700 МЕ/мл (среднее значение 1453 МЕ/мл). Исследование показало сопоставимую частоту нежелательных явлений в обеих группах [57].

Омализумаб в лечении бронхолегочного аспергиллеза.

Повышенный уровень IgE свойственен бронхолегочному микозу, IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности 1 типа играют важную роль в иммунопатогенезе аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Аллергический бронхолегочный аспергиллез является довольно частым осложнением у пациентов с муковисцидозом, которое существенно утяжеляет течение болезни. Хроническая колонизация дыхательных путей грибами рода *Aspergillus* стимулирует воспалительный процесс, в котором ключевую роль играет IgE, уровень которого при этом значительно повышается. Современные терапевтические рекомендации включают продолжительные курсы лечения системными ГКС. Очевидно, что данная терапевтическая стратегия чревата серьезными побочными эффектами у детей. В качестве альтернативного подхода сегодня рас-

сматривается лечение таких пациентов омализумабом. Сегодня опубликованы данные длительного лечения подростков с муковисцидозом, осложненным аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и уже сформировавших стероидную зависимость. Анти-IgE-терапия позволила добиться значительного клинического эффекта и отмены системных ГКС у этих пациентов [58, 59].

Существует еще много перспективных вопросов в отношении лечения омализумабом бронхиальной астмы и других аллергических болезней. Хотя он разрешен сегодня к использованию у больных с тяжелой и среднетяжелой персистирующей атопической астмой, можно только предполагать, какую роль он мог бы сыграть у пациентов с более легким течением болезни!

Растущий успешный опыт применения анти-IgE подтверждает предположение, что лечение омализумабом может **модифицировать** течение бронхиальной астмы, предотвращая процессы ремоделирования в дыхательных путях и снижая гиперреактивность бронхов. В этой связи перспективы использования омализумаба у детей и подростков приобретают особую значимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rabe K.F. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 114. — P. 40–47.
2. Barnes P.J., Jonsson B., Klim J.B. The costs of asthma // *Eur. Respir. J.* — 1996. — V. 9. — P. 636–642.
3. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // *Allergy.* — 2005. — V. 60. — P. 309–316.
4. Partridge M.R. et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: The INSPIRE study. — *BMC Pulm. Med.* 2006. — P. 6–13.
5. Dockrell M., Partridge M.R., Valovrita E. The limitations of severe asthma: the results of European survey // *Allergy.* — 2007. — V. 62. — P. 134–141.
6. Chipps B.E. et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 119. — P. 1156–1163.
7. Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V. 354. — P. 2689–2695.
8. Beeh K.M., Ksoll M., Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V. 16. — P. 609–614.
9. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — V. 320. — P. 271–277.
10. Arshad S.H., Holgate S. The role of IgE in allergen-induced inflammation and the potential for intervention with a humanized monoclonal anti-IgE antibody // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — V. 31. — P. 1344–1351.
11. Schulman E.S. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — S6–S11.
12. Lin H., Boesel K.M., Griffith D.T. et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 113. — P. 297–302.
13. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 1147–1154.
14. Boulet L.P., Chapman K.R., Cote J. et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 155. — P. 1835–1840.
15. Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 155. — P. 1828–1834.
16. Djukanovic R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — V. 170. — P. 583–593.
17. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — V. 360. — P. 1715–1721.
18. Louis R., Lau L.C., Bron A.O. et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 161. — P. 9–16.
19. Foster B., Metcalfe D.D., Prussin C. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcεRI: correlation with serum IgE and allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 1132–1138.
20. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108. — P. 184–190.
21. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — V. 34. — P. 632–638.
22. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // *Eur. Respir. J.* — 2001. — V. 18. — P. 254–261.
23. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // *Allergy.* — 2005. — V. 60. — P. 302–308.
24. Buhl R., Hanf G., Soler M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma // *Eur. Respir. J.* — 2002. — V. 20. — P. 1088–1094.

25. Finn A., Gross G., van Bavel J. et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 111. — P. 278–284.
26. Humbert M. et al. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma // *Allergy.* — 2008. — V. 63. — P. 592–596.
27. Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma // *Allergy.* — 2004. — V. 59. — P. 701–708.
28. Holgate S., Bousquet J., Wenzel S. et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2001. — V. 17. — P. 233–240.
29. Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 91. — P. 154–159.
30. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // *Respir. Med.* — 2007. — V. 101. — P. 1483–1492.
31. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001. — V. 108. — P. 36.
32. Berger W., Gupta N., McAlary M. et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma // *Annals of Allergy Asthma and Immunology.* — 2003. — V. 91. — P. 182–188.
33. Silkoff P.E. et al. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody // *Pediatrics.* — 2004. — V. 113. — P. 308–312.
34. Pollard S.J. et al. Effect of omalizumab on measures of control in adolescents with moderate-severe persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 119 (Suppl. 1). — P. 10.
35. Milgrom H. et al. Effect of omalizumab on need for rescue steroid bursts in adolescent asthmatics — a pooled analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — V. 98 (Suppl. 1). — P. 79.
36. Milgrom H. et al. Add-on omalizumab significantly reduces exacerbation rates in children with inadequately controlled moderate-to-severe allergic (IgE-mediated) asthma. — ATS 2009 PD 06.
37. Milgrom H. et al. Safety of omalizumab in children with inadequately controlled moderate-to-severe allergic (IgE-mediated) asthma. — ATS 2009 PD 07.
38. Deniz Y.M., Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2005. — V. 29. — P. 31–48.
39. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I. et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force report on omalizumab-associated anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — V. 120. — P. 1373–1377.
40. Hanf G., Noga O., O'Connor A. et al. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response // *Eur. Respir. J.* — 2004. — V. 23. — P. 414–418.
41. Casale T.B., Bernstein I.L., Busse W.W. et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — V. 100. — P. 110–121.
42. Casale T.B., Condemi J., LaForce C. et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 286. — P. 2956–2967.
43. Adelroth E., Rak S., Haahtela T. et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. 253–259.
44. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. — *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109. — P. 274–280.
45. Chervinsky P., Casale T., Townley R. et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — V. 91. — P. 160–167.
46. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. et al. // *Allergy.* — 2004. — V. 59. — P. 709–717.
47. Kaplan A.P. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 114. — P. 465–474.
48. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria: issues with the determination of autoimmune urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — V. 100(1). — P. 88.
49. Spector S.L., Tan R.A. Effect of omalizumab on chronic urticaria // *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.* — 2007. — V. 99 (2). — P. 190–193.
50. Penn R., Micula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: the pilot study // *Am. J. Rhinol.* — 2007. — V. 21 (4). — P. 428–432.
51. Williams P.B., Sheppard J.D., Thomas R. Lee. Omalizumab: a future innovation for treatment of severe ocular allergy // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2005. — V. 5 (12). — P. 1603–1609.
52. Ricci G. et al. Systemic therapy of atopic dermatitis in children // *Drugs.* — 2009. — V. 69 (3). — P. 297–306. — doi: 10.2165/00003495-200969030-00005.
53. Forman S.B., Garrett A.B. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI // *Cutis.* — 2007. — V. 80 (1). — P. 38–40.
54. Lane J.E. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — V. 54 (1). — P. 68–72.
55. Nolte H., Harving H., Backer V. Treatment of severe asthma with anti-immunoglobulin E (Omalizumab). A new possibility in pulmonary medicine // *Ugeskr. Laeger.* — 2007. — 10. — V. 169 (50). — P. 4366–4367.
56. Sheinkopf L.E. et al. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — V. 29 (5). — P. 530–537.
57. Lyengar S.R. et al. Safety of omalizumab treatment in children (> 4 years) with high serum IgE and severe atopic dermatitis and food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — V. 121 (Suppl. 2). — S32.
58. Zirbes J.M., Milla C.E. Steroid-sparing effect on omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* — 2008. — V. 43 (6). — P. 607–610.
59. Van der Ent C.K., Hoekstra H., Rijkers G.T. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody // *Thorax.* — 2007. — V. 62 (3). — P. 276–277.

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современные методы диагностики фиброза печени у детей

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, аспирант гастроэнтерологического отделения НИИ педиатрии Учреждения РАМН
Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-15-82

Статья поступила: 19.12.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Представленный обзор освещает актуальную проблему новых методов диагностики фиброза печени при различных формах хронической патологии этого органа у детей. Они характеризуются многообразием клинических форм, прогрессирующим течением с формированием фибротических изменений в печени и возможностью исхода в цирроз. Авторами рассмотрены современные методы пункционной биопсии печени и неинвазивной визуализации, обоснована необходимость поиска неинвазивных маркеров печеночного фиброза с использованием серологических методов диагностики. В основу таких тестов положено выявление различных молекулярных соединений, участвующих в образовании компонентов экстрацеллюлярного матрикса и являющихся активаторами фиброгенеза. Описаны изменения таких маркеров фиброза печени, как гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, матриксные металлопротеиназы-2 и -9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, трансформирующий фактор роста-бета1, которые могут быть рекомендованы для неинвазивного мониторинга фиброза печени у детей.

Ключевые слова: фиброз печени у детей, серологические маркеры фиброзирования, диагностическое значение биохимических маркеров.

Хронические болезни печени являются значимой проблемой современного здравоохранения [1]. В детской гепатологии важное место занимают различные формы хронической патологии печени, которые характеризуются многообразием клинических проявлений, прогрессирующим течением, формированием фибротических изменений в ткани органа и возможностью исхода в цирроз печени.

Основные звенья патогенеза фиброза печени

Формирование фиброза печени (ФП) является следствием нарушений баланса между процессами синтеза и распада экстрацеллюлярного матрикса с преобладанием процессов образования внеклеточных матричных компонентов [2]. Важнейшим клеточным участником фиброгенеза в печени являются звездчатые клетки (ЗК), которые располагаются в пространстве Диссе между

A.N. Surkov

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

Modern diagnostic tools for detecting hepatic fibrosis in children

The present review highlights the new diagnostic tools for detecting hepatic fibrosis against the backdrop of different liver pathologies in children. They are characterized by a variety of the clinical forms, progressive course along with the fibroid changes in liver and possible result in the liver cirrhosis. The authors considered the modern methods of the needle liver biopsy and noninvasive visualization, as well as justified the necessity to look for the noninvasive markers of the fibroid liver by means of the antibody-mediated diagnostic methods. Such tests are based on identification of various molecular compounds, which are fibrogenesis activators and take part in the formation of the extracellular matrix components. They also described changes of such fibroid liver markers, as hyaluronic acid, collagen type IV, matrix metalloproteinases-2 and -9, tissular inhibitor of the matrix metalloproteinases-1, transforming growth factor- β 1, which may be recommended for the noninvasive monitoring of the hepatic fibrosis in children.

Key words: hepatic fibrosis, antibody-mediated fibrosis markers, children.

эндотелиальными клетками и поверхностью гепатоцитов, обращенной к синусоиду. При действии различных повреждающих агентов ЗК активируются, на их поверхности увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез. И затем в пространстве Диссе начинает накапливаться патологический коллагеновый матрикс, препятствующий нормальному обмену веществ между кровью синусоидов и гепатоцитами, то есть, проявляется т.н. феномен «капилляризации синусоидов». Таким образом, активированные ЗК печени являются главными продуцентами внеклеточных матричных компонентов, таких как коллагены I, III и IV типов, фибронектин и ламинин, матриксные металлопротеиназы (ММП) из семейства цинкзависимых эндопептидаз, играющих главную роль в преобразовании внеклеточного матрикса. Протеолитическая активность ММП может быть блокирована тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) — группой белков, также секретируемых ЗК. Поэтому активированные ЗК играют основную роль не только в синтезе фиброзной ткани в печени, но и в ее разрушении [3].

Активация ЗК осуществляется путем воздействия на них различных медиаторов, непосредственно участвующих в реализации воспаления, главными из них являются:

- активные формы кислорода (АФК), альдегиды, инсулиноподобный фактор роста-1, секретируемые поврежденными гепатоцитами;
- цитокины — тромбоцитарный фактор роста (ТрФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ 1), АФК, продуцируемые клетками Купфера и моноцитами;
- ТрФР, ФРФ, ИЛ 1, ТФР $\beta 1$, оксид азота, эндотелин-1, АФК, продуцируемые клетками эндотелия синусоидов печени;
- ФНО α , интерферон γ , секретируемые тромбоцитами [2, 3].

Интенсивность и направленность молекулярных реакций с участием этих соединений определяют состав и особенности накопления элементов ЭЦМ, что приводит к избыточному развитию патологической соединительной ткани в печени с формированием ее фиброза и цирроза.

В педиатрической гепатологической клинике существует множество способов диагностики ФП и цирроза печени при хронических болезнях печени у детей, которые с разной степенью полноты позволяют оценить характер и степень патологических изменений в печени.

Широко распространенными методами диагностики патологии печени у детей являются различные способы визуализации (ультразвуковое и рентгеновское исследование, компьютерная томография, магнито-резонансная томография). Однако, с помощью визуализации практически невозможно различить промежуточные стадии формирования ФП и не всегда удается выявить ранние признаки ее цирроза.

Известно, что точная диагностика ФП обеспечивается гистологическим исследованием ее ткани, полученной пункционной биопсией, хотя этот инвазивный метод не всегда безопасен для больного [4].

Роль биопсии печени

В настоящее время биопсия печени является основным методом исследования, используемым для изучения этиологии и тяжести поражения органа, оценки прогноза болезни и эффективности проводимой терапии [5]. Наиболее широко применяется транскутанная пункционная биопсия печени (ПБП), которая выполняется с помощью

иглы Менгини (Menghini). Значительно реже в педиатрии применяются краевые резекционные способы биопсии, проводимые во время лапаротомии. Ограниченность материала, получаемого при биопсии, часто не позволяет распознать нарушение дольковой структуры печени с узловой ее регенерацией или выявить очаговый процесс фиброобразования. В этом плане преимущество имеет лапароскопический способ забора материала, позволяющий макроскопически оценить состояние печени. Некоторые авторы указывают, что щипковая или игольная лапароскопическая биопсия печени не может служить альтернативой транскутанному пункционному способу, так как является неоправданным расширением оперативного вмешательства, не дающим при этом дополнительной диагностической информации [6].

В последние годы выполняются трансвенозные биопсии, которые выполняются у больных с высоким риском кровотечений, при массивном асците, малых размерах печени и фульминантной печеночной недостаточности [4, 7]. Такая техника позволяет получить до 10–12 образцов ткани из разных отделов печени у одного больного, что делает ее информативной при скрыто текущем заболевании, позволяя уже на ранних этапах выявить фиброз вокруг стенок центральных вен [8]. Для проведения таких биопсий необходимо ангиографическое оборудование, хорошо обученный персонал и обязательное наличие дефибриллятора, поскольку при прохождении катетера через правое предсердие возможно развитие нарушений ритма сердца.

После получения гепатопунктата проводится его гистологическое исследование с помощью анализа серийных ультратонких срезов [7, 9]. Причем для адекватной оценки степени выраженности фибротических процессов необходимы специальные методы окраски препаратов для определения разных типов соединительной ткани. Коллагеновые волокна окрашиваются пикрофуксином по методу Ван-Гизона, а также трихромовым способом Маллори в различных модификациях; эластические волокна — фуксином по Харту или орсеином по Унна–Тенцеру; ретикулярные (аргиофильные) волокна — путем импрегнации серебром по Футу [6, 7]. Кроме того, при оценке морфологических изменений в печени необходимо помнить о быстро наступающих изменениях тканей в плохо фиксированном материале (толстые срезы, некачественная фиксация, перекрашивание, несоблюдение правил приготовления микропрепаратов), которые затрудняют оценку гистологических изменений и нередко приводят к гипердиагностике некрозов печени.

Качество диагностики ФП может быть повышено при сочетании гистологического, гистохимического, электронно-микроскопического и морфометрического методов [10]. При этом данные микроскопического анализа пунктата печени, как обязательного элемента диагностического процесса, должны сопоставляться с клинико-лабораторными данными, так как без такой связи объективная оценка морфологических изменений ткани органа невозможна.

В последние годы были разработаны специфичные специальные полуколичественные методики, позволяющие с использованием цифрового эквивалента определять активность процесса (Knodel, Ishak, METAVIR) и стадию фиброза (Desmet). Однако, отсутствие четкого разграничения критериев оценки выраженности фиброза печени и некровоспалительной реакции приводят к неоднозначной трактовке полученных данных [9, 10]. Кроме того, морфологическая оценка в значительной мере является субъективной и зависит от опыта и квалификации патоморфо-

лога. Необходимо также подчеркнуть, что результатом такого морфологического исследования являются статичные данные, не отражающие баланс между синтезом и разрушением компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и, следовательно, не несущие информации о степени прогрессирования фиброза [11]. Информативным считается образец ткани длиной не менее 15 мм, содержащий не менее 3–4-х портальных трактов. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что образец ткани печени является информативным, если содержит 11 и более портальных трактов и имеет длину не менее 20 мм, в то время как другие авторы указывают даже еще большую длину образца — 25 мм. Причем отсутствие признаков патологического процесса в гепатобиоптате не исключает его наличия у больного [12, 13].

Одномоментный забор нескольких образцов ткани печени при проведении биопсии улучшает информативность и точность ее морфологического исследования. Качество диагностики возрастает до 80–100% при исследовании сразу трех биоптатов, полученных одновременно из разных участков печени [14, 15]. Однако, риск повреждений печени после одномоментного забора более трех столбиков ее ткани тоже возрастает [16]. Повторные пункции иглы через паренхиму увеличивают степень травматизации органа и тем самым приводят к возрастанию риска геморрагических осложнений [3].

К наиболее частым осложнениям ПБП относятся болевые ощущения в месте прокола, реже в эпигастральной или окологрудиной областях. Выраженный болевой синдром, требующий фармакологической коррекции, наблюдается в 1,5–3% случаев. Эпизоды рефлекторной гипотензии, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, вызванной сосудисто-вагусными рефлексом, отмечаются у 3% пациентов [16]. Массивные кровотечения с угрозой для жизни пациента встречаются в 0,4–0,5% биопсий. Образование подкапсульных гематом печени выявляется у 23% больных [17]. Повреждения рядом расположенных органов наблюдаются в 0,01–0,1% случаев [18]. Имеются сообщения о проколах легкого, толстой кишки, почек, желчного пузыря, развитии подкожной эмфиземы. Очень редко после проведения биопсии возможно развитие сепсиса и аллергических реакций на анестезию. Описаны случаи поломки биопсийных игл во время манипуляций, а также образование внутрипеченочных артериовенозных свищей [20]. У детей общее количество осложнений несколько больше, чем у взрослых, и достигает 4% [21].

В целом, количественная морфометрия с применением специфических методов окраски препаратов ткани печени на волокна, входящие в состав фиброзной ткани, имеет более высокую чувствительность и лучше отражает происходящие в органе изменения до и после лечения.

Широко используется также фотоколориметрический метод, дающий возможность количественно оценивать фиброзные поля после морфологической окраски азаном. Описанные способы оценки ФП явились основой для создания автоматизированных компьютерных систем, позволяющих судить о прогрессировании или обратном развитии фиброза при обобщении данных, полученных после повторных биопсий печени через небольшие (1 год) промежутки времени. Высокочувствительным методом диагностики фиброза печени является спектрофотокориметрическое исследование ее ткани с окраской образца сириусом красным и использованием компьютерного анализатора у больных хроническим вирусным гепатитом С. Этот метод позволяет оценить динамику отложения коллагеновых волокон в пределах портального тракта до и после проведения интерферонотерапии. Возможно так-

же определение распространенности фиброза в периферической зоне печеночной дольки путем вычисления коллагенового индекса и количественной оценки депозитов коллагена в пространствах Диссе [22].

Однако, такой количественный анализ образцов ткани затруднен из-за отсутствия адекватных стандартов сравнения, хотя при сохранной структуре печени его результаты достаточно надежны. Трудности диагностики возникают при циррозе печени, при котором неясно, какую часть печеночной ткани составляет фиброзная ткань [1, 21].

Таким образом, в условиях педиатрической клиники ПБП рекомендуется выполнять только в том случае, если иные, неинвазивные методы исследования не позволяют сформулировать точный диагноз. В связи с этим в настоящее время наметилась тенденция к сужению показаний к ПБП при хронических болезнях печени у детей, а если она и проводится, то, как правило, однократно — с целью первичной диагностики заболевания.

Неинвазивные методы визуализации печени

Среди распространенных и чувствительных методов визуализации ткани печени чаще всего выделяют ультразвуковое ее исследование (УЗИ) в режиме серой шкалы [1, 23]. Отсутствие противопоказаний к применению, безболезненность, относительно высокая информативность, доступность, сравнительно низкая стоимость исследования позволяют считать УЗИ основным методом визуализации при обследовании детей с патологией печени. Общими УЗ-признаками цирроза печени являются: уменьшение или небольшое увеличение размера обеих долей, неровный контур печени, гиперэхогенность паренхимы органа с выраженной неоднородностью за счет гипоехогенных крупно- и среднеочаговых участков, снижение визуализации и искажение направления и сужение печеночных вен, расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия и др. [23]. Специфичность УЗИ остается невысокой: большая группа заболеваний печени сопровождается сходной ультразвуковой картиной, что не всегда позволяет установить точный клинический диагноз и степень фиброзирование печени непосредственно при проведении исследования.

В последние годы с целью диагностики ФП и других болезней печени у детей активно используются компьютерная томография (КТ) и магнито-резонансная томография (МРТ), которые позволяют получить изображение органа в виде последовательных горизонтальных срезов. Важным достоинством КТ и МРТ является высокая степень стандартизации методов, позволяющая стереотипно интерпретировать томограммы, полученные в разных лечебных учреждениях.

Основными диагностическими КТ-признаками цирроза являются: уменьшение печени в размерах, узловатый или неровный ее край, неоднородность паренхимы, увеличение селезенки, расширение диаметров воротной и селезеночной вен, появление сосудистых коллатералей [24].

Внедрение в клиническую практику спиральных компьютерных томографов (СКТ), с помощью которых можно провести исследование с внутривенным введением контрастного вещества позволяет оценить томограммы в артериальной, портальной, а также отсроченной фазах контрастирования. Улучшение визуализации структуры печени возможно при наложении молекулярного формата изображения на анатомический с использованием специальных молекулярных зондов и соответствующего оборудования [25].

В связи с изменением физических свойств печени при ФП на фоне избыточного развития фиброзной ткани перспек-

тивными в клинических условиях представляются методы определения плотности или эластичности паренхимы печени, которые условно подразделяют на косвенные и прямые. К первым относятся, например, определение скорости кровотока в сосудах портальной системы или пульсативного индекса селезеночной артерии [26].

Среди прямых методов определения плотности печени хорошо зарекомендовала себя магнитно-резонансная эластография (МРЭ), при которой генерируется прерывистая или постоянная волна сдвига, распространяющаяся в паренхиме печени. Визуализация волны осуществляется с помощью модифицированного фазоконтрастного МР-метода, после чего изображения обрабатываются с помощью алгоритма инверсии для получения количественной оценки плотности органа (эластограммы). Установлена не только высокая чувствительность (98%) и специфичность (99%) МРЭ по сравнению с биопсией печени в диагностике ФП, но и выявлены различия в плотности печени у пациентов с минимальным фиброзом в сравнении со здоровыми добровольцами, что до сих пор не удавалось показать с помощью других методов оценки степени фиброобразования печени [27, 28].

Среди прямых методов оценки плотности паренхимы печени таких недостатков лишена ультразвуковая эластография печени (УЭП), выполняемая с помощью аппарата Fibroscan (Франция), которая обладает несколько меньшей чувствительностью в отношении разграничения отдельных стадий фиброза в отличие от МРЭ. Это связано с отсутствием общепринятых пороговых значений, а также с тем, что при данной методике определяется не содержание соединительной ткани в целом органе, а эластичность в ограниченном участке ткани [29].

Существенное значение в диагностике фиброза печени имеет метод радионуклидной визуализации, особенно сцинтиграфия печени, позволяющая оценивать накопительно-выделительную функцию органа. В основе этого по существу функционального исследования лежит использование радиофармпрепарата (РФП), меченного технецием-99m (^{99m}Tc), который после внутривенного введения фагоцитируется и распределяется в структурах печени, содержащих клетки ретикулоэндотелиальной системы, в соответствии с локальными значениями органного кровотока. В норме в печени локализуется более 90%, в селезенке — около 5%, а в костном мозге — менее 1% введенного РФП [24]. В зависимости от характера и тяжести патологии эти соотношения меняются. Основная задача радионуклидного исследования — дифференциация характера и уточнение тяжести поражения печени. Диффузные болезни печени манифестируются изменением размера и формы изображения, нарушением распределения радиоколлоида в печени и его внеорганного накопления, параметров фагоцитарной способности ретикулоэндотелиальной системы и печеночного кровотока. ФП распознается на основании не только выявляемых изменений ее структуры, но и гиперфиксации меченного ^{99m}Tc коллоида (до 50–70%) в селезенке и костном мозге вследствие сниженного захвата его ретикулоэндотелиальной системой печени. Для тяжелого цирроза печени с портальной гипертензией характерна триада сцинтиграфических признаков: увеличение левой доли с неравномерным распределением в ней РФП, спленомегалия с высоким накоплением активности и визуализация костей таза и позвоночника. Поражения ткани печени в зависимости от их распространенности проявляются наличием одиночных или множественных дефектов накопления РФП в пределах одной или обеих долей. Эти изменения не носят специфического характера и могут выявляться не только при

цирротической трансформации печени, но и, например, при жировом гепатозе, что не позволяет широко применять гепатосцинтиграфию для определения степени фиброобразования печени [24, 28]. Следует отметить, что разработка новых радионуклидов и молекул-носителей для визуализации метаболических процессов в печени и их нарушений при ФП определяют новые перспективы исследований перфузии органа, локальных концентраций различных метаболитов и составления молекулярных карт их распределения в ткани, что позволит улучшить топическую диагностику ФП у детей.

Для совершенствования диагностических методов раннего выявления ФП необходим поиск различных биомаркеров печеночного фиброза, который в последние годы интенсивно продолжается и основывается на установленных закономерностях его формирования [9, 30].

Биохимические показатели фиброза печени

Для неинвазивной оценки коллагенообразования в печени могут использоваться количественные методы анализа белковосвязанного и свободного гидроксипролина. Белковосвязанный гидроксипролин отражает процесс синтеза коллагена, и увеличение его содержания в крови свидетельствует об усилении коллагенообразования. Свободный гидроксипролин образуется при распаде коллагена, и, таким образом, увеличение его концентраций в крови отражает активность разрушения коллагена.

Перспективным направлением в неинвазивном определении функции печени, косвенно свидетельствующим о степени фиброза, считаются дыхательные тесты с различными субстратами, меченными ^{13}C . Описана достаточно высокая диагностическая ценность экспираторных проб с ^{13}C -галактозой и ^{13}C -аминопирином при выявлении компенсированного цирроза печени [32].

Имеются данные об информативности определения количества пиридинолина в моче как маркера фиброобразования печени. Пиридинолин является одним из продуктов синтеза коллагена в печени, и его уровень в ткани органа отражает распространенность фибротических изменений, указывая также на возможность обратного развития ФП. Пиридинолин выделяется с мочой как продукт деградации коллагена, а его концентрация в моче исследуется хроматографическим или иммунологическим методами [33]. Обсуждается роль изоферментов глутатион-S-трансферазы в диагностике фиброза печени [34].

Для достаточно точного определения промежуточных стадий ФП до сих пор нет специальных лабораторных тестов. Широкодоступное в клинической практике определение изменений активности аминотрансфераз (АлАт, АсАт) не отражает тяжесть гистопатологических изменений в печени. Альтернативой являются различные диагностические шкалы, особенности которых заключаются в комплексной оценке некоторых клеточных и биохимических параметров, косвенно свидетельствующих об интенсивности процессов фиброобразования в печени. Широкое распространение получила дискриминантная счетная шкала Bonacini (1997), учитывающая количество тромбоцитов, протромбиновое время в виде международного нормализованного отношения (МНО) и соотношение активности АлАт/АсАт. Диапазон оценки колеблется от 0–11 баллов. Было показано, что у больных с количеством баллов 7 и более можно с большой вероятностью предполагать выраженный фиброз или цирроз печени, а у пациентов с количеством баллов 5 и менее — минимальный фиброз или его отсутствие без проведения ПБП. Тем не менее нужно отметить, что данная шкала позволяет оценить выраженность фиброза ткани печени лишь весьма ориен-

тировочно; специфичность метода составляет 98% при чувствительности 46% [35].

В свою очередь S. Sheriff и соавт. (2001) помимо вышеописанных параметров ввели несколько дополнительных факторов, из которых наиболее информативными оказались возраст, активность гаммаглутамилтранспептидазы и концентрация альбумина в сыворотке крови [36].

Вместе с тем в последние годы было рекомендовано определение биохимических маркеров фиброзирования печени, по изменениям содержания которых в сыворотке крови можно судить о процессах фиброгенеза и фибролиза. К названным маркерам относятся регуляторы соединительнотканного гомеостаза печеночной паренхимы: коллагеназы и их ингибиторы, продукты синтеза коллагена, гликопротеиды и полисахариды, а также некоторые цитокины. Использование этих маркеров в качестве однократных тестов существенно ограничено, поскольку, отражая метаболизм компонентов внеклеточного матрикса, они могут давать ложноположительный результат в диагностике фиброза при наличии активного воспалительного процесса в ткани печени. Кроме того, они неспецифичны для печеночной ткани и могут отражать процессы, происходящие в других органах [37].

В связи с этим были предложены комбинированные системы оценки фиброза, которые основаны на сочетанном определении перечисленных выше истинных и суррогатных маркеров фиброза (Fibrospect II, Hepascore, Fibrometer и ряд других) [38]. За счет увеличения специфичности они являются более информативными тестовыми системами в определении выраженного фиброза или цирроза печени. Показана достаточно высокая диагностическая точность этих методов, составляющая в среднем 80% для выявления выраженного фиброза и 92% — при диагностике цирроза печени [39]. Следует отметить, что эффективность клинического использования этих тестов может быть несколько ниже, поскольку их результаты могут изменяться не только при патологии печени, но и при заболеваниях других органов, а также под влиянием различной, в том числе противofiбротической терапии [40].

Значительное число исследований посвящено изменению концентраций ТФР β , K-IV, аминокотерминального пропептида коллагена III типа (АПК-III), ГК, ММП и ТИМП в сыворотке крови. Особенно активно обсуждается значимость повышенных концентраций гиалуроновой кислоты (ГК) в диагностике ФП. ГК является полисахаридом с большой молекулярной массой и широко представлена в ЭЦМ. В печени ГК синтезируется активированными ЗК и считается фактором, содействующим фиброгенезу. Часть продуцируемой ГК поставляется лимфатической системой в венозную кровь и может определяться иммуноферментным методом. Не меньшее значение в диагностике ФП и цирроза печени придается такому маркеру, как коллаген IV типа (K IV). Этот предшественник коллагена, подвергаясь посттрансляционным изменениям, образует молекулы коллагена, а затем фибриллы в ЭЦМ. Образование ковалентных межмолекулярных поперечных связей обеспечивает дополнительную механическую прочность коллагеновых волокон. Содержание этих зрелых связей при циррозе печени значительно выше, чем в нормальной ткани печени [41].

Следует отметить, что для неинвазивной диагностики ФП чаще используются комбинации серологических маркеров фиброза. Наиболее часто применяют определение концентраций ГК, K IV и АПК III. Целью таких исследований, как правило, является выявление значимости корреляций между показателями содержания этих маркеров в

сыворотке крови и гистологическими индексами стадий ФП, однако диагностическая точность выявления таких связей все еще обсуждается [39, 42].

Wang T. и соавт. (1998) установили высокий уровень корреляций между различными стадиями ФП у 127 пациентов и концентрациями ГК, АПК III, K IV и ТИМП в сыворотке крови. Причем показатели содержания указанных маркеров тесно коррелировали как со степенью воспаления, так и со стадией фиброза: чем более выраженным в целом было поражение печени, тем выше были показатели указанных маркеров в сыворотке крови [43].

Murawaki Y. и соавт. (2001), обследовавшие 169 больных с ХВГ С, показали высокую диагностическую роль повышенных концентраций ММП, ГК, АПК III, K IV и ТИМП для дифференцировки 1–2 стадии фиброза от 3–4 стадии. Они выявили также, что определение ГК имеет наибольшую значимость по сравнению с другими тестами при диагностике умеренного и выраженного ФП (при уровне ГК ≥ 50 нг/мл чувствительность теста составила 77%, а специфичность 75%) и для выраженной степени воспаления (при уровне ГК ≥ 60 нг/мл чувствительность — 75%, специфичность — 80%) [42].

Наряду с этим были изучены возможности определения динамики содержания маркеров фиброза печени в сыворотке крови для оценки антифибротического эффекта интерферона при лечении ХВГ С у взрослых пациентов. T. Fukuzaki и соавт. (2000) исследовали изменения концентраций ГК, АПК-III и K IV у больных ХВГ С до и после лечения интерфероном и установили, что концентрации АПК III и K IV существенно уменьшались у больных с нормализацией активности АЛТ на фоне такой терапии. Уровень ГК снижался медленнее, причем значимое снижение его концентраций по сравнению с исходным содержанием в крови было достигнуто только к 6 мес после отмены терапии. Выявленные изменения содержания маркеров ФП в сыворотке крови представлены авторами как доказательство прямого противовоспалительного и антифибротического эффекта интерфероновой терапии [44].

В работе Ninomiya T. (1998) также анализировались изменения содержания ГК, АПК III и K IV в сыворотке крови 49 больных с ХВГ С до и после лечения интерфероном. При этом тесные и значимые корреляции были выявлены между стадиями фиброза и уровнями ГК при обследовании больных до лечения, умеренные и достоверные — между стадиями фиброза до лечения и концентрациями АПК III, но связи между стадией фиброза и уровнем K IV не были определены. При оценке результатов лечения было установлено существенное снижение только по уровню ГК и лишь у пациентов с устойчивым ответом и регрессией фиброза, подтвержденной контрольной ПБП [45].

Аналогичные исследования информативности изменений концентраций сывороточных маркеров фиброзирования печени: ГК, K IV, преколлагена III типа (П III), ММП-2 и -9, ТИМП-1, ТФР β были проведены у детей в группах с небольшим числом пациентов. Так, Z. Li и соавт. (2006) обследовали 41 новорожденного с внутриутробным гепатитом. Всем детям проводилась биопсия печени с оценкой гистологической стадии фиброза, а в сыворотке крови определялись уровни ГК, K IV, ламинина (ЛН) и П III. При этом были выявлены существенные различия концентраций ГК у больных детей с минимальным, умеренным и выраженным фиброзом [46].

H.G. Xu и соавт. (2003) определяли изменения содержания ГК, П III, K IV и ЛН в сыворотке крови 49 детей с бета-

талассемией, протекавшей с поражением печени, и у 41 условно здорового ребенка. У всех больных детей уровни указанных сывороточных маркеров были существенно повышены по сравнению с референтной группой, а значимые различия между стадиями фиброзирования печени и концентрациями указанных маркеров ФП были выявлены только по ГК и П III. С использованием дискриминантного анализа авторами было выведено решающее правило для прогнозирования стадии фиброза печени: $0,002 \times \text{ГК} + 0,003 \times \text{П-III} + 0,0022 \times \text{К-IV} + 0,006 \times \text{ЛН} - 1,859$ (чувствительность 93,8%, специфичность 68,2%). Кроме этого, были обнаружены значимые умеренные корреляции между уровнями ГК и П III с концентрацией железа (ГК: $r = 0,318$, $p = 0,035$; П-III: $r = 0,305$, $p = 0,044$). Авторы заключили, что определение уровней ГК и П III в крови может иметь практическое значение для неинвазивной диагностики стадии фиброза, а использование решающего правила существенно повышает точность диагностики [47].

В последнее время V. Nobili и соавт. (2009) показали высокую диагностическую значимость определения сывороточных маркеров фиброирования (ГК, АПК III, ТИМП-1) для разграничения стадий минимального и выраженного фиброза у детей с неалкогольным стеатогепатитом [48].

D.M. Lebensztejn и соавт. (2007) обследовали 41 ребенка с хроническим вирусным гепатитом В, из них 29 детям проводилась противовирусная терапия ламивудином в течение 2 лет. У всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрации ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 до начала лечения и через 24 мес после его завершения. Уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в крови были значительно выше, а ММП-9 ниже у детей с хроническим вирусным гепатитом В, чем у практически здоровых детей. Была выявлена положительная корреляция между ММП-2 и гистологической стадией фиброза, а также отрицательная корреляция между ММП-9 и гистологической стадией фиброза. С по-

мощью определения ММП-9 авторам удалось показать возможность разграничения детей с минимальным и выраженным фиброзом. На фоне терапии ламивудином изменений в гистологической картине печени не отмечалось, хотя значительно снизился уровень ТИМП-2 ($p = 0,01$) и возросло содержание ММП-9 в сыворотке крови, что, по мнению авторов, подтверждает антифибротический эффект ламивудина [49].

Вместе с тем, ранее эти же авторы показали, что уровень ТФР $\beta 1$ не коррелировал со стадией ФП у детей с ХВГ В, а его концентрация в крови была выше, чем у условно здоровых детей. Несмотря на то, что не было выявлено значимых различий между уровнями ТФР $\beta 1$ до и после лечения детей ламивудином, отмечалась тенденция к его снижению на фоне противовирусной терапии [50].

В то же время В. Marek и соавт. (2003), обследовавшие 40 детей с ХВГ В и 50 с ХВГ С, установили значительное повышение ТФР $\beta 1$ и АПК III по сравнению с контролем, причем концентрация ТФР $\beta 1$ в отличие от АПК-III достоверно возрастала по мере прогрессирования фибротических изменений в печени [51].

Таким образом, наряду с инструментальными и гистологическими методами диагностики ФП в последние годы доказано особое место биохимических маркеров в определении динамики фиброирования и оценке эффективности специфической терапии различных форм хронической патологии печени у детей. Наличие современных диагностических систем для определения указанных биохимических маркеров фиброирования печени в сыворотке крови при различных формах хронической патологии этого органа у детей позволяет рекомендовать их для широкого клинического применения. Очевидно, что дальнейшее накопление клинического материала позволит установить точное диагностическое и прогностическое значение сывороточных маркеров фиброирования печени у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Иваников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 160 с.
- Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 4–9.
- Gressner A.M., Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- β as major players and therapeutic targets // J. Cell. Mol. Med. — 2006. — V. 10, № 1. — P. 76–99.
- Маев И.В., Чарный А.М., Вьючнова Е.С. и др. Биопсия печени / Под ред. И.В. Маева. М., 2002. — 28 с.
- Юшук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х. и др. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С // Клинич. перспективы гастроэнтерол. и гепатол. — 2002. — № 1. — С. 9–16.
- Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. — СПб.: Сотис, 1999. — 245 с.
- Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
- Хронические вирусные гепатиты в детском возрасте: критерии дифференциального диагноза и терапии. Пособие для врачей / Под редакцией В.В. Ивановой, Б.С. Каганова. — М.: Издательство «Династия», 2007. — 32 с.
- Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. — 2005. — Т. 83, № 12. — С. 58–60.
- Regev A., Berho M., Jeffers L.J. et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — V. 97. — P. 2614–2618.
- Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. — 2005. — V. 115, № 2. — P. 209–218.
- Sheriff S., Cammel G., Carey W.D. et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // Hepatology. — 2001. — V. 33, № 1. — P. 196–200.
- Colloredo G., Guido M., Sonzogni A. et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease // J. Hepatol. — 2003. — V. 39. — P. 239–244.
- Abdi W., Millan J.C., Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy // Arch. Intern. Med. — 1979. — V. 139. — P. 667–669.
- Perrault J., McGill D.B., Ott B.J. et al. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients // Gastroenterology. — 1978. — V. 74, № 1. — P. 103–106.
- Maharaj B., Bhoora I.G., Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two, three specimens are taken // Postgrad. Med. J. — 1992. — V. 68. — P. 964–967.

17. Minuk G.Y., Shutherland L.R., Wiseman D. et al. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular haematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy // *Gastroenterology*. — 1987. — V. 92. — P. 290–293.
18. Piccinini F., Sagnelli E., Pasquale G. et al. Complications following percutaneous liver biopsy // *J. Hepatol* — 1986. — V. 2. — P. 165–173.
19. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol*. — 2007. — V. 13, № 32. — P. 4287–4294.
20. Okuda K., Musha H., Nakajima Y. et al. Frequency of intrahepatic arteriovenous fistula as a sequelae to percutaneous needle puncture of the liver // *Gastroenterology*. — 1978. — V. 74. — P. 1204–1207.
21. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
22. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С. и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктолог*. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 20–29.
23. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / Под ред. И.В. Дворяковского и др. — М.: Династия, 2008. — 96 с.
24. Шотемор Ш.Ш., Пурижанский И.И., Шевякова Т.В. и др. Путеводитель по диагностическим изображениям. — М.: Советский спорт, 2001. — 400 с.
25. Залесский В.Н., Жайворонок М.Н., Дынник О.Б. Спиральная компьютерная томография диффузных поражений печеночной ткани: цирроз печени // *Україн. Мед. Час*. — 2006. — № 2 (52). — С. 50–56.
26. Liu C., Hsu S., Lin J. et al. Неинвазивная диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу пульсации селезеночной артерии // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол*. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 101–109.
27. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J. et al. Оценка выраженности фиброза печени с помощью магнитно-резонансной эластографии // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол*. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 92–100.
28. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол*. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
29. Jayant A. Talwalkar, David M. Kurtz et al. Непрямая эластография печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол*. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 76–83.
30. Poynard T., Morra R., Ingiliz P. et al. Biomarkers of liver fibrosis // *Adv. Clin. Chem*. — 2008. — V. 46, № 1. — P. 131–160.
31. Giannini E.G., Fasoli A., Borro P. et al. Применение экспираторных проб с С-галактозой и С-аминопиринном для оценки функции печени при хронических заболеваниях печени // *Клин. гастроэнтерол. и гепатол*. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 110–116.
32. Grenard P., Blanquier B., Richard-Blum S.R. Urinary excretion of the collagen cross-link pyridinoline increases during liver fibrogenesis // *J. Hepatol*. — 1997. — V. 26. — P. 1356–1362.
33. Кузнецова А.В., Жердева А.И., Горовенко Н.А. и др. Место и роль серологических маркеров фиброза в диагностике и лечении хронической HCV-инфекции // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол*. — 2007. — № 3. — С. 35–39.
34. Guha I.N., Rosenberg W.M. Noninvasive assessment of liver fibrosis: serum markers, imaging, and other modalities // *Clin. Liver Dis*. — 2008. — V. 12, № 4. — P. 883–900.
35. Bonacini M., Hadi G., Govindarajan S. et al. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterol*. — 1997. — V. 92, № 8. — P. 1302–1304.
36. Sheriff S., Cammel G., Carey W.D. et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 2001. — V. 33, № 1. — P. 196–200.
37. Naveau S., Gaudé G., Asnacios A. et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease // *Hepatology*. — 2009. — V. 49, № 1. — P. 97–105.
38. Cadranel J.F., Mathurin P. Prothrombin index decrease: a useful and reliable marker of extensive fibrosis? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2000. — V. 32, № 3. — P. 477–481.
39. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol*. — 2007. — V. 13, № 32. — P. 4287–4294.
40. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // *Am. J. Gastroenterol*. — 2004. — V. 99, № 6. — P. 1160–1174.
41. Murawaki Y., Ikuta Y., Okamoto K. et al. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol*. — 2001. — V. 36, № 6. — P. 399–406.
42. Verbaan H., Bondeson L., Eriksson S. Non-invasive assessment of inflammatory activity and fibrosis (grade and stage) in chronic hepatitis C infection // *Scand. J. Gastroenterol*. — 1997. — V. 32, № 5. — P. 494–499.
43. Wang T., Wang B., Liu X. Correlation of serum markers with fibrosis staging in chronic viral hepatitis // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. — 1998. — V. 27, № 3. — P. 185–190.
44. Fukuzaki T., Kawata S., Imai Y. et al. Changes in serum hepatic fibrosis markers in biochemical responders to interferon therapy for chronic hepatitis C // *Hepatol. Res*. — 2000. — V. 17, № 2. — P. 156–166.
45. Ninomiya T., Yoon S., Hayashi Y. et al. Clinical significance of serum hyaluronic acid as a fibrosis marker in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha: histological evaluation by a modified histological activity index scoring system // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 1998. — V. 13, № 1. — P. 68–74.
46. Li Z.X., He Y., Wu J. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome // *World J. Gastroenterol*. — 2006. — V. 12, № 44. — P. 7155–7160.
47. Xu H.G., Fang J.P., Huang S.L. et al. Diagnostic values of serum levels of HA, PC III, C IV and LN to the liver fibrosis in children with beta-thalassemia major // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2003. — V. 41, № 8. — P. 603–606.
48. Nobili V., Parkes J., Bottazzo G. et al. Performance of ELF Serum Markers in Predicting Fibrosis Stage in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. — 2009. — V. 136, № 1. — P. 160–167.
49. Lebensztejn D.M., Skiba E., Sobaniec-Lotowska M.E. et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in children with chronic hepatitis B treated with lamivudine // *Adv. Med. Sci*. — 2007. — V. 52. — P. 114–119.
50. Lebensztejn D.M., Sobaniec-Lotowska M.E., Kaczmarek M. et al. Serum concentration of transforming growth factor (TGF)-beta 1 does not predict advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B // *Hepatogastroenterology*. — 2004. — V. 51, № 55. — P. 229–233.
51. Marek B., Kajdaniuk D., Janczewska-Kazek E. et al. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (PIIINP) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) levels in patients with chronic hepatitis B and C // *Pol. Arch. Med. Wewn*. — 2003. — V. 109, № 6. — P. 603–608.

Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Смертность от антигистаминных препаратов первого поколения. Позиция регуляторных органов. Позиция врача-педиатра

52



**Намазова-Баранова
Лейла Сеймуровна,**

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра по научной работе — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 783-27-93

По данным токсикологических служб США, антигистаминные препараты первого поколения в 8,3 % случаев являются причиной смерти в результате отравления от передозировки среди взрослых. Кроме того, ряд исследований свидетельствует, что не только димедрол, но и другие препараты первого поколения (декстрометорфан, доксиламин, хлорфенирамин и др.), распространенные в США, были обнаружены у детей, преимущественно до 12 лет, умерших от различных причин, возможно связанных с передозировкой антигистаминных препаратов первого поколения.

FDA запретило применение димедролсодержащих препаратов у детей в возрасте до 6 лет и ограничило у детей до 12 лет. Причиной явилась публикация о случаях смерти при передозировке противопроступных препаратов, содержащих дифенгидрамин. Механизмом, обуславливающим эти события, по-видимому, является мускариновое действие препаратов первого поколения на M2 и M3 мускариновые рецепторы, находящиеся в синатриальном и атрио-вентрикулярном узлах и отвечающие за передачу нервных импульсов от вавгуса к сердцу. В результате развиваются отрицательные дромотропный и хронотропный эффекты, которые приводят к аритмии и остановке сердца.

Как же должны поступить практические врачи-педиатры? Прогнорировать данное сообщение? Ведь наверняка многие педиатры в России имеют опыт применения антигистаминных препаратов первого поколения. Согласно инструкциям, многие антигистаминные препараты первого поколения имеют более высокие допуски по применению у детей до года, нежели препараты второго поколения. В чем же дело? Основная причина — в постоянном ужесточении требований к регистрации препаратов. Препараты, зарегистрированные 30, 40 и более лет назад, регистрировались, имея минимальные данные исследований, которые сейчас абсолютно не соответствуют требованиям, предъявляемым к вновь регистрируемым препаратам. Поэтому современные алгоритмы и стандарты лечения все время должны пересматриваться, и практические врачи должны ориентироваться на последние публикации и международные стандарты. В частности, **международный консенсус по лечению аллергического ринита (ARIA-2008), составленный при поддержке ВОЗ с участием более 400 ведущих специалистов из 20 стран, призывает отказаться от использования антигистаминных препаратов первого поколения для лечения аллергического ринита в связи с «риском развития аритмии при превышении рекомендуемой дозы».** Особенно высоки риски побочных эффектов у детей в связи с меньшей массой пациентов и большей вероятностью передозировки.

При наличии альтернативного препарата второго поколения, безусловно, следует отказаться от использования антигистаминных препаратов первого поколения. В случае применения препаратов первого поколения пациенты должны получить полную информацию о возможных рисках и точно соблюдать режим дозирования. На сегодняшний день не существует убедительных данных о каких-либо преимуществах антигистаминных препаратов первого поколения, которые могли бы перевесить существующие риски от их применения по сравнению с использованием более безопасных препаратов второго поколения.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Thundiyil J., Kearney T., Olson K. Evolving Epidemiology of drug-Induced Seizures Reported to a Poison Control Center System // J. Med. Toxicol. — 2007. — V. 3 (1). — P. 15–19.

2. Nasco C. et al. A Study of Drug Detection in a Postmortem Pediatric Population // J. Forensic Sci. — 2008. — V. 53 (2). — P. 483–490.

3. ARIA // Allergy. — 2008. — V. 63 (Suppl. 86). — P. 8–160.

Е.А. Ружицкая, О.Н. Потапова, Т.В. Виноградова, Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Клиническая эффективность левоцетиризина у детей с сезонным аллергическим ринитом и его влияние на количественный состав и морфологические показатели эозинофилов периферической крови

Контактная информация:

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ГУН НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: 8 (495) 484-45-57, e-mail: apampura@pedklin.ru

Статья поступила: 26.03.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Аллергическая патология широко распространена среди детского населения. Для проведения адекватной терапии с минимизацией риска побочных явлений необходим дифференцированный подход практикующих педиатров к назначению лекарственных средств с учетом их механизма действия на патологический процесс, взаимодействия с другими препаратами, данных о безопасности и эффективности, основанных на принципах доказательной медицины. В предлагаемой статье представлены результаты клинического исследования антигистаминного препарата второго поколения левоцетиризина при аллергическом рините у детей.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, левоцетиризин, механизм действия, эффективность, дети.

Лечение аллергических болезней у детей является одной из наиболее актуальных проблем педиатрии. Дифференцированный подход к применению препаратов с учетом их воздействия на различные механизмы аллергического воспаления является неременным условием их назначения, способствующим повышению эффективности терапии [1].

Высокая эффективность применения антигистаминных препаратов второго поколения при аллергическом рини-

те в детском возрасте хорошо известна [2]. Однако, нередко остается недостаточно изученным их действие на патогенетические звенья аллергического воспаления, которые, на первый взгляд, не имеют прямого отношения к гистамин-ассоциированным реакциям.

В значительной мере это относится и к процессам, сопряженным с эозинофилией, являющейся одним из основных лабораторных признаков атопии. Внимание, которое в настоящее время специалисты уделяют коли-

Ye.A. Ruzhitskaya, O.N. Potapova, T.V. Vinogradova, Ye.Ye. Varlamov, A.N. Pampura

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Russian Medical Technologies

Clinical efficiency of Levocetirizine in children with seasonal allergic rhinitis and its impact on the quantitative composition and morphological indicators of eosinocytes in peripheral blood

Allergic pathology is widely spread among children. In order to perform an adequate therapy and minimize the risk of the side effects, it is essential to develop a differentiated approach of the practitioners towards the prescription of medications in view of their action on the pathological process, interaction with other medications, safety and efficiency data subject to the principles of the definitive medicine. The present article highlights the results of the clinical research of the second-generation antihistamine levocetirizine administration in the allergic rhinitis in children.

Key words: allergic rhinitis, antihistamine medications, levocetirizine, action, efficiency, children.

чественному составу и морфологическим особенностям эозинофилов, неадекватно патогенетической роли этих клеток в развитии и течении аллергических болезней. В то же время показатели, характеризующие морфологические и функциональные особенности эозинофилов, можно использовать в качестве критериев тяжести клинического состояния больных с аллергическими болезнями и эффективности их лечения. В частности, диагностическая значимость анализа параметров эозинофилов с различной плотностью показана в ряде исследований [3].

Целью исследования явилась оценка влияния антигистаминного препарата левоцетиризин (Ксизал, «UCB Pharma») на морфометрические показатели эозинофилов различной плотности при лечении детей с аллергическим ринитом.

Указанный препарат является активным стабильным R-энантиомером цетиризина, относящегося к группе конкурентных антагонистов гистамина. Механизм действия левоцетиризина заключается в том, что он оказывает влияние на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, уменьшает миграцию эозинофилов, сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления, что приводит к предупреждению развития или облегчению течения аллергических реакций [4–6]. Хорошо известными преимуществами препарата являются высокая биодоступность (100%), достижение максимальной концентрации в сыворотке крови через 0,9 ч, действие в течение 27 ч.

В исследование было включено 18 детей и подростков (7 девочек и 11 мальчиков) в возрасте от 6 до 18 лет, 55,6% из которых составляли пациенты старше 14 лет. У всех больных на основании типичных клинических манифестаций в период цветения, положительных результатов кожных скарификационных проб и наличия специфических IgE к аллергенам пыльцы деревьев был выставлен диагноз сезонного аллергического ринита.

У 100% больных в ходе исследования отмечались признаки аллергического конъюнктивита различной степени выраженности, у 8 больных отмечалась сочетанная аллергологическая патология: у троих — аллергический ринит сочетался с atopическим дерматитом в стадии клинической ремиссии, у 5 — с бронхиальной астмой легкой степени тяжести в период ремиссии. На момент исследования у данной группы пациентов преобладала клиника аллергического ринита, по поводу atopического дерматита и бронхиальной астмы пациенты получали стандартную терапию в соответствии с принятыми согласительными документами [7, 8].

Всем пациентам проводилась терапия препаратом левоцетиризина в течение 30 дней в дозе 5 мг в сут. Оценка качества жизни проводилась в соответствии с опросником PRQLQ (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) [9] по 7-бальной суммарной шкале (0 баллов — симптомы не беспокоят, 6 баллов — симптомы беспокоят постоянно) на 1-й, 7-й, 15-й и 30-й день терапии. Перевод опросника был осуществлен согласно международным стандартам валидации. Индекс качества жизни определялся по следующим симптомам: активности, нарушению сна, жажде, усталости, чувству раздражения, потребности тереть нос, потребности высмаркиваться, чиханию, затруднению носового дыхания, ринорее, зуду в глазах, воспалению оболочек глаз, слезотечению.

Перед началом фракционирования эозинофилов, их количественного и морфометрического исследования оценивали количество лейкоцитов в периферической крови стандартным методом, используя камеру Горяева. Подсчет количественного состава клеток крови проводили стандартным методом.

Учитывая доказанную связь появления эозинофилов легких фракций с патогенезом аллергических болезней,

фракционировали клетки периферической крови в двухступенчатом градиенте фиколла-урографина. Использовали растворы фиколла-урографина с плотностью 1,076 и 1,083, приготовленные по методу Boyum A. (1961) в собственной модификации [10].

Приготовление взвеси клеток «легкой» и «средней» фракций (плотность градиента 1,076 и 1,083, соответственно) проводилось следующим образом.

На градиент с плотностью 1,083 г/мл наслаивали раствор фиколла-урографина с плотностью 1,076 г/мл в объемном соотношении 1:1. Цельную кровь разводили забуференным физиологическим раствором в объемном соотношении 1:2, наслаивали поверх градиента с плотностью 1,076 г/мл в соотношении 5:1, центрифугировали в режиме 40 мин при 400 g.

Собирали клетки «легкой» и «средней» фракции в полипропиленовые пробирки емкостью 1,0 мл, 2 раза отмывали забуференным физиологическим раствором. Полученный плотный осадок ресуспендировали в 50 мкл аутологичной плазмы или сыворотки крови, затем приготавливали мазки. Для определения цитологического состава клеток и морфометрического исследования эозинофилов «легкой» и «средней» фракции препарат в течение 10 минут фиксировали в 96%-м растворе этанола и окрашивали по Гимзе–Романовскому.

В препаратах клеток «легкой» фракции (плотность градиента 1,076 г/мл) здоровых лиц, в том числе, детей, как правило, содержатся лимфоциты (до 90% всех клеток) и моноциты (до 10% всех клеток). Нейтрофилы единичны, эозинофилы не встречаются. В препаратах клеток «средней» фракции (плотность градиента 1,083 г/мл) здоровых лиц в незначительном количестве содержатся лимфоциты, в умеренном — нейтрофилы и моноциты. Эозинофилы единичны или не встречаются.

У пациентов с аллергическими болезнями среди клеток «легкой» и «средней» фракции определяются эозинофилы. Для оценки количественных соотношений клеток крови и фракций у таких больных целесообразно использовать ряд коэффициентов ранее нами разработанных [10]:

$K1 = \text{КЭЛФ} / \text{КЭК}$, где КЭЛФ — количество эозинофилов в «легкой» фракции, КЭК — количество эозинофилов в цельной крови, К1 — их соотношение, в норме К1 равно 0;

$K2 = \text{КЭЛФ} / \text{КЛЛФ}$, где КЭЛФ — количество эозинофилов в «легкой» фракции, КЛЛФ — количество лимфоцитов «легкой» фракции, К2 — их соотношение, в норме К2 равно 0;

$K3 = \text{КЭСФ} / \text{КЭК}$, где КЭСФ — количество эозинофилов в «средней» фракции, КЭК — количество эозинофилов в цельной крови, К3 — их соотношение, в норме К3 приближается к 0;

$K4 = \text{КЭСФ} / \text{КЛСФ}$, где КЭСФ — количество эозинофилов «средней» фракции, КЛСФ — количество лимфоцитов «средней» фракции, К4 — их соотношение; норме К4 приближается к 0;

$K5 = \text{КЭЛФ} / \text{КЭСФ}$, где КЭЛФ — количество эозинофилов в «легкой» фракции, КЭСФ — количество эозинофилов «средней» фракции, К5 — их соотношение, в норме К5 приближается к 0.

Морфометрическое исследование эозинофилов. Для оценки морфологических особенностей эозинофилов цельной крови «легкой» и «средней» фракций мы использовали компьютерную программу «Видео Тест Мастер» (СПб, Россия, 2004). Оценивали следующие параметры:

- диаметр эозинофилов (мкм);
- периметр эозинофилов (мкм);
- среднее количество гранул в эозинофиле (ед);
- базофилия гранул (балл).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При включении в исследование среднее значение индекса качества жизни у пациентов составило 38,2 (14–67) балла. На фоне терапии препаратом левоцетиризина (Ксизал) снижение индекса отмечалось уже в течение первой недели, с 38,2 до 31 (11–59) балла ($p < 0,05$). При этом отмечалось достоверное уменьшение только зуда в глазах, а также повышение активности пациента ($p < 0,05$). К 15 дню лечения среднее значение индекса качества жизни составило 23,1 (5–67) балла, отмечалось достоверное уменьшение выраженности всех симптомов, кроме нарушения сна, воспаления глаз, слезотечения, усталости, жажды. На 30 день лечения индекс качества жизни снизился до 14,2 (3–53) балла ($p < 0,01$). Отмечалось достоверное снижение выраженности всех симптомов ($p < 0,01$), кроме жажды ($p = 0,08$) (табл. 1). Количественный состав клеток цельной крови до и после лечения левоцетиризином представлен в табл. 2. Исходный (до лечения) состав клеток периферической крови больных не отличался от возрастной нормы, за исключением абсолютного и относительного количества эозинофилов, которое было значительно повышено. После лечения достоверных изменений формулы крови по сравнению с исходным уровнем не отмечалось, однако, следует отметить тенденцию к снижению абсолютного количества эозинофилов. Динамика количественного

состава клеток «легкой» и «средней» фракции представлена в табл. 3.

По результатам, представленным в табл. 2, относительное число эозинофилов «легкой» фракции достоверно уменьшилось после лечения левоцетиризином. При этом выявлена тенденция к уменьшению числа эозинофилов и в «средней» фракции, хотя при этом уменьшилось и число лимфоцитов. Суммарный показатель, отражающий относительное количество эозинофилов «легкой» и «средней» фракции также уменьшился: 7,77% против 5,54%. Согласно данным литературы, выявленные изменения свидетельствуют о патогенетической и клинической эффективности проведенного лечения.

Поскольку одной из задач исследования являлось определение морфологических признаков, информативных для оценки эффективности препаратов при лечении аллергических заболеваний и, в частности, аллергического ринита, у всех обследованных пациентов проводили полуколичественную и количественную морфометрическую оценку эозинофилов до и после лечения (табл. 4).

Согласно результатам исследования, достоверных различий количественных показателей, отражающих размеры эозинофилов периферической крови, при обследовании детей до и после лечения не было выявлено. Хотя следует отметить четкие тенденции к увеличению среднего показателя, отражающего периметр клеток и базофилию внутри-

Таблица 1. Посимптомная оценка качества жизни в соответствии с опросником PRQLQ [9] у больных с сезонным аллергическим ринитом на фоне терапии препаратом левоцетиризин

	1 день	7 день	15 день	30 день
Активность	2,6	1,89	1,7	1
Сон	2,28	1,67	1,39	0,6
Усталость	2,6	2,06	1,78	1,1
Жажда	1,9	2,06	1,7	1
Чувство раздражения	2,1	1,7	1,33	0,94
Потребность тереть нос	3,9	3,27	2	1,5
Потребность высмаркиваться	3,28	3,06	2,22	1,56
Чихание	3,2	2,7	1,56	1,1
Затруднение носового дыхания	3,5	3,28	2,3	1,56
Ринорея	3,06	2,3	1,6	0,94
Зуд в глазах	3,3	2,2	1,39	0,67
Воспаление глаз	2	1,3	1,17	0,33
Слезотечение	1,5	1,5	0,89	0,44
Индекс качества жизни	38,2	31	23,1	14,2

Таблица 2. Относительное и абсолютное количество клеток цельной крови до и после лечения препаратом левоцетиризин ($M \pm m$)

Показатели крови	До лечения		После лечения	
	относительное количество (%)	абсолютное количество (кл/мл)	относительное количество (%)	абсолютное количество (кл/мл)
Лейкоциты	–	7138,9 $\pm$ 441,9	–	6166,67 $\pm$ 537,69
Нейтрофилы	50,78 $\pm$ 3,69	3666,06 $\pm$ 366,26	51,53 $\pm$ 2,33	3221,53 $\pm$ 383,86
Эозинофилы	8,67 $\pm$ 1,05	615,56 $\pm$ 91,27	9,60 $\pm$ 1,20	576,20 $\pm$ 78,34
Моноциты	10,56 $\pm$ 1,26	700,5 $\pm$ 87,32	8,93 $\pm$ 1,09	558,00 $\pm$ 89,03
Лимфоциты	30,06 $\pm$ 3,17	2164,39 $\pm$ 203,69	30,00 $\pm$ 1,91	1807,87 $\pm$ 155,78

Таблица 3. Относительное количество клеток «легкой» и «средней» фракции до и после лечения левоцетиризином, % ($M \pm m$)

Показатели	«Легкая» фракция		«Средняя» фракция	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нейтрофилы	2,64 ± 0,80	1,97 ± 0,50	49,41 ± 6,53	51,63 ± 5,63
Эозинофилы	1,22 ± 0,23*	0,57 ± 0,16*	6,50 ± 1,62	4,97 ± 1,69
Моноциты	11,47 ± 1,74	12,1 ± 1,33	3,41 ± 1,01	3,10 ± 0,79
Лимфоциты	84,83 ± 2,01	85,63 ± 1,40	40,62 ± 5,92	35,73 ± 5,79

Примечание.
* — достоверное различие между показателями ($p < 0,05$) до и после лечения.

Таблица 4. Результаты морфометрической оценки эозинофилов цельной крови до и после лечения левоцетиризином, % ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения
Диаметр эозинофилов (мкм)	10,72 ± 0,31	11,21 ± 0,18
Периметр эозинофилов (мкм)	35,32 ± 1,12	37,21 ± 0,69
Среднее количество гранул в эозинофиле (ед)	203,24 ± 7,78	185,4 ± 12,94
Базофилия гранул (балл)	0,38 ± 0,08	0,57 ± 0,11

клеточных гранул. Детальный анализ показал, что до лечения показатели размера эозинофилов варьировали в широких пределах не только у различных больных, но и у одного и того же больного. Так, до лечения интервал диаметра эозинофилов составил 3,94 мкм (от 8,38 до 12,32 мкм), периметра — 15,18 мкм (от 26,74 до 41,92 мкм). Показатели морфометрии, полученные после лечения, свидетельствуют о большем единообразии клеток: интервал диаметра эозинофилов составил 2,69 мкм (от 10,06 до 12,75 мкм), периметра — 10,39 мкм (от 32,72 до 43,11 мкм). Полуколичественный анализ выявил, что после лечения базофилия гранул выявляется в большем числе эозинофилов. В совокупности эти признаки можно расценивать как появление в циркулирующей крови после лечения большего числа «молодых» клеток с недостаточно зрелым секретом гранул. При оценке результатов морфометрии эозинофилов из разных по плотности фракций (табл. 5) получены доказательства принципиально разной динамики показателей. Если для эозинофилов «легкой» фракции после лечения характерны тенденции к уменьшению диаметра и периметра, а также базофилии клеток, то эозинофилам «средней» фракции, напротив, свойственно увеличение диаметра и периметра (последнее достоверно, $p < 0,05$) и незначительная тенденция к увеличению базофилии гранул.

Для оценки соотношения клеток в цельной крови и отдельных фракциях были проанализированные предложенные нами коэффициенты K1–K5 (формулы коэффициентов представлены в разделе «Пациенты и методы исследования») (табл. 6). Как следует из представленных в таблице данных, исходные значения коэффициентов превышали нормальное значение, что подтверждало наличие в циркулирующей крови эозинофилов со сниженной плотностью. После проведенного лечения достоверно уменьшалось соотношение относительного числа эозинофилов «легкой» фракции и цельной крови (K1). Кроме того, среди клеток «легкой» фракции достоверно уменьшалось соотношение эозинофилов и лимфоцитов, которые в подавляющем большинстве составляют фракцию с плотностью 1,076 г/мл (K2). Следует подчеркнуть, что в норме эта фракция более чем на 90% представлена именно лимфоцитами с небольшой (не более 10%) примесью моноцитов и не содержит эозинофилов и нейтрофилов. Аналогичные тенденции наблюдаются при оценке соотношения относительного количества эозинофилов в «средней» фракции и цельной крови (K3), а также количества эозинофилов в «легкой» и «средней» фракции (K5).

Таблица 5. Результаты морфометрической оценки эозинофилов «легкой» и «средней» фракции до и после лечения левоцетиризином, % ($M \pm m$)

Показатели	«Легкая» фракция		«Средняя» фракция	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диаметр эозинофилов (мкм)	8,07 ± 0,36	7,65 ± 0,33	7,62 ± 0,29	8,57 ± 0,34
Периметр эозинофилов (мкм)	25,72 ± 1,24	25,03 ± 0,90	24,56 ± 0,98*	27,71 ± 1,08*
Среднее количество гранул в эозинофиле (ед)	105 ± 43,00	99,73 ± 16,00	146,8 ± 14,33	135,36 ± 14,67
Базофилия гранул (балл)	2,08 ± 0,14	1,86 ± 0,21	0,95 ± 0,08	1,02 ± 0,19

Примечание.
* — достоверное различие между показателями ($p < 0,05$) до и после лечения.



✓ Превосходит даже новые антигистаминные препараты 2 поколения по влиянию на большинство симптомов хронической идиопатической крапивницы (CUTE study)²

✓ Эффективен у 90% пациентов с аллергическим ринитом не ответивших на терапию цетиризином, лоратадином и дезлоратадином³

Ксизал® МНН: левоцетиризин **Состав:** 1 таблетка содержит левоцетиризина дигидрохлорида 5 мг. **Вспомогательные вещества:** Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния коллоидный диоксид, магния стеарат. **Способ применения и дозы:** Препарат следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Прием препарата может осуществляться во время или независимо от приема пищи. Взрослые и дети старше 6 лет: рекомендуемая суточная доза - 5 мг (1 таблетка). **Показания к применению:** Лечение симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита (включая персистирующий аллергический ринит) и аллергического конъюнктивита, таких как зуд, чихание, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; поллиноз (сенная лихорадка); крапивница, в том числе хроническая идиопатическая крапивница, отек Квинке; другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата или производным пиперазина. Тяжелая форма хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.). Детский возраст (до 6 лет). **С осторожностью:** Хроническая почечная недостаточность (требуется коррекция режима дозирования), пожилой возраст (возможно снижение клубочковой фильтрации). Препарат не рекомендуется назначать женщинам в период беременности и кормления грудью. **Лекарственное взаимодействие:** Нет данных о значимых лекарственных взаимодействиях. Как и для других антигистаминных препаратов рекомендуется осторожность совместного применения с алкоголем или другими ЦНС депрессантами. **Побочное действие:** Головная боль, сонливость, сухость во рту, утомляемость, диспептические нарушения. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Рег. Номер П № 016137/01 от 11.01.2005 г.

¹Данные IMS Midas MAT 2q2008 продажи антигистаминных препаратов в упаковках в мире. К новым антигистаминным препаратам 2 поколения относятся дезлоратадин, левоцетиризин и фексофенадин (ARIA08)

²Barbaud A et al. CUTE study, WAC 2007 (PN0517)

³Jorissen M. et al. B-ENT 2006; 2:55-62

Таблица 6. Коэффициенты соотношения эозинофилов в цельной крови, «легкой» и «средней» фракциях до и после лечения левоцетиризином, % ($M \pm m$)

Коэффициенты	До лечения	После лечения
K1 (норма = 0)	$0,196 \pm 0,045^*$	$0,082 \pm 0,028^*$
K2 (норма = 0)	$0,014 \pm 0,003^*$	$0,007 \pm 0,002^*$
K3 (норма = 0)	$0,884 \pm 0,255$	$0,522 \pm 0,183$
K4 (норма = 0)	$0,211 \pm 0,047$	$0,253 \pm 0,121$
K5 (норма = 0)	$0,353 \pm 0,078$	$0,282 \pm 0,101$

Примечание.

* — достоверное различие между показателями ($p < 0,05$) до и после лечения.

Обобщая результаты проведенных исследований, можно сформулировать ряд положений, отражающих состояние эозинофилов цельной крови, «легкой» (плотность 1,076 г/мл) и «средней» (плотность 1,083 г/мл) фракций у детей с сезонным аллергическим ринитом:

- состав клеток периферической крови больных с аллергическим ринитом характеризуется значительным увеличением абсолютного и относительного количества эозинофилов в цельной крови;
- значительно увеличивается относительное количество эозинофилов в «легкой» и «средней» фракциях, вследствие чего в этих фракциях уменьшается относительное число лимфоцитов и увеличивается коэффициент их соотношения с эозинофилами;
- отмечается существенная базофилия гранул эозинофилов.

Влияние терапии препаратом левоцетиризин на состояние эозинофилов цельной крови, «легкой» (плотность 1,076 г/мл) и «средней» (плотность 1,083 г/мл) фракций детей с сезонным аллергическим ринитом характеризуется:

- тенденцией к снижению абсолютного количества эозинофилов периферической крови;
- достоверным уменьшением относительного числа эозинофилов «легкой» фракции;
- тенденцией к уменьшению числа эозинофилов «средней» фракции;
- уменьшением суммарного показателя, отражающего относительное количество эозинофилов «легкой» и «средней» фракции: 7,77% против 5,54%;
- тенденцией к уменьшению диаметра и периметра эозинофилов «легкой» фракции, а также базофилии их гранул.

Согласно данным литературы и нашим собственным наблюдениям, перечисленные особенности динамики являются свидетельством патогенетической и клинической эффективности проведенного лечения. Еще одним доказательством этого, с нашей точки зрения, следует считать указанные выше изменения предложенных нами коэффициентов после лечения левоцетиризином.

Применение предложенных коэффициентов представляется диагностически значимым при определении активности аллергического процесса и оценке эффективности целенаправленного лечения.

Кроме перечисленных признаков, свидетельствующих о положительной динамике количественных и полуколичественных показателей эозинофилов после применения левоцетиризина, выявлен ряд изменений, которые требуют дальнейшего анализа для окончательной оценки их диагностической и прогностической значимости: тенденции к увеличению среднего показателя периметра эозинофилов и базофилии внутриклеточных гранул в цельной крови и «средней» фракции. Значение этих изменений не вполне объяснимо, но может быть расценено как появление в циркуляции после лечения большего числа «молодых» клеток с недостаточно зрелым секретом гранул.

Таким образом, результаты исследования позволяют утверждать, что применение препарата Ксизал на фоне его выраженного позитивного влияния на качество жизни детей с сезонным аллергическим ринитом приводит к положительной динамике показателей эозинофилов цельной крови и в еще большей степени, эозинофилов «легкой» и «средней» фракции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — 251 с.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Пособие для врачей / Под ред. А.С. Лопатина. — Санкт-Петербург, 2004. — 48 с.
3. Ружицкая Е.А., Джальчинова В.Б., Чебуркин А.А., Пампура А.Н. Выделение эозинофилов периферической крови с использованием многоступенчатого градиента плотности // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2000. — № 11. — С. 21–23.
4. Grant J.A., Riethuisen J.M., Moulart B., De Vos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2002. — V. 88. — P. 190–197.
5. Gandon J.M., Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. — 2002. — V. 54. — P. 51–58.
6. Hair P.I., Scott L.J. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies // Drugs. — 2006. — V. 66 (7). — P. 973–996.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. — М., 2007.
8. Современная стратегия терапии atopического дерматита: программа действий педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М., 2004. — С. 25–27.
9. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B. et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis // J. Allergy Clin. Immunol. — 1998. — V. 101. — P. 163–170.
10. Ружицкая Е.А., Пампура А.Н. и соавт. Роль митохондриальной цитопатии в нарушении функций иммунокомпетентных клеток при хронических заболеваниях у детей. Пособие для врачей. — М., 2004.

Л.С. Намазова-Баранова¹, Л.М. Огородова², А.Ю. Томилова¹, И.А. Деев², А.А. Алексеева¹,
Е.А. Вишнева¹, И.А. Громов¹, Т.А. Евдокимова², Е.М. Камалтынова², И.Л. Коломеец²,
Р.М. Торшхоева¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

Адрес: 634050, Россия, Томск, ул. Московский Тракт, д. 2, тел.: +7 3822 514 967, e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Статья поступила: 10.03.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В последние годы активно проводятся стандартизированные эпидемиологические исследования бронхиальной астмы и астмаподобных симптомов в детской популяции. Наиболее часто в качестве инструмента оценки распространенности клинических проявлений и диагностированной болезни у детей используется вопросник ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), однако, данный метод имеет ограничения по возрасту пациентов (дети 6–7 лет и 13–14 лет). Нами было проведено изучение распространенности астмы и аллергии у подростков (дети 15–17 лет) с использованием стандартизированного вопросника GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) в двух городах, расположенных в центральном регионе России и Сибири (Москва и Томск). Установлено, что распространенность астмаподобных симптомов у подростков была в 3 раза выше клинически диагностированной астмы, доля которой не превышала 7%, при этом данный показатель не зависел от региона проживания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, GA²LEN, распространенность, эпидемиология, подростки.

Бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест в структуре хронической патологии органов дыхания и является важнейшей проблемой мирового здравоохранения, что, в первую очередь, обусловлено ростом распространенности болезни во всех возрастных группах, увеличением числа тяжелых и резистентных к терапии форм болезни [1, 2].

Эпидемиологические исследования последних лет, опирающиеся на стандартизированные методы оценки распространенности БА в разных странах мира, утверждают, что число пациентов, имеющих астмаподобные симптомы (АПС) и диагностированную астму колеблется от 1 до 18% [3, 4]. По данным некоторых авторов, доля в популяции детей и подростков, больных астмой, составляет

L.S. Namazova-Baranova¹, L.M. Ogorodova², A.Yu. Tomilova¹, I.A. Deev², A.A. Alekseeva¹, E.A. Vishneva¹,
I.A. Gromov¹, T.A. Evdokimova², E.M. Kamaltynova², I.L. Kolomeets², R.M. Torshkhoeva¹

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

² Siberian State Medical University, Tomsk

Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents

Over the recent years, standardised epidemiological studies of asthma and asthma-like symptoms in the population of children have been conducted. ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) questionnaire has been predominantly used as a tool to assess the prevalence of clinical implications and diagnosed conditions in children. However, this technique has limitations in terms of subject age (children aged 6–7 and 13–14). We have conducted a study on the prevalence of Asthma and allergy in adolescents (children aged 15–17) using the standardised GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) questionnaire in two Russian cities from central region and Siberia (Moscow and Tomsk). It has been found that the prevalence of asthma-like symptoms in adolescents was three times the level of clinically diagnosed asthma, which accounted for no more than 7%, with this indicator having no variance depending on the region of residence.

Key words: asthma, GA²LEN, prevalence, epidemiology, adolescents.

от 5 до 10%. В отдельных странах распространенность астмы имеет тенденцию к увеличению [3, 4].

Не всегда эпидемиологические исследования базируются на стандартизированных методах сбора и анализа данных, зачастую они основаны на регистрации обращаемости пациентов в сети медицинского обслуживания. Данные, полученные таким образом, не отражают реальную эпидемиологическую ситуацию (отсутствие диагноза астмы у некоторых пациентов при легких формах, кашлевым варианте болезни и др.). Как следствие, истинная распространенность болезни значительно превышает показатели официальной медицинской статистики по обращаемости, при этом данные статистических отчетов органов управления здравоохранением не могут быть сопоставлены в разных регионах для верификации межпопуляционных различий. В связи с этим возникает необходимость проведения стандартизированных эпидемиологических исследований, результаты которых будут валидными и сопоставимыми в разных регионах и странах.

На протяжении последних десятилетий такие инструменты оценки распространенности астмы и аллергии неоднократно разрабатывались международными экспертами и были одобрены ВОЗ (Всемирной Организацией Здравоохранения), однако, наибольшее распространение для изучения БА в детской популяции получил вопросник программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood — Международное исследование астмы и аллергии у детей). Данное исследование проведено более чем в 50 странах мира и сегодня является самым крупным эпидемиологическим проектом в изучении распространенности астмы и аллергии у детей. Применение вопросника ISAAC имеет определенные ограничения по возрасту респондентов. Так, для участия в программе отбираются лишь школьники младших (6–7 лет) и старших (13–14 лет) классов, при этом другие возрастные категории детей остаются без должного внимания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Комитетом экспертов Европы по астме и аллергии разработана программа GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по Аллергии и Астме в Европе). Протокол этой исследовательской программы рассчитан на детей — подростков в возрасте от 15 до 18 лет. В данной статье приведены результаты, полученные двумя исследовательскими центрами — г. Москвы (д.м.н., профессор Л.С. Намазова-Баранова — Научный центр здоровья детей РАМН) и г. Томска (д.м.н., профессор, член-корр. РАМН Л.М. Огородова — ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава).

Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН (29.11.2007 г.) и ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (№ 747 от 05.02.2008 г.).

В указанных центрах из собственных баз данных создана сплошная выборка детей в возрасте от 15 до 18 лет. Выбранным пациентам почтой России разосланы письма-приглашения к участию в исследовании, содержащие вопросники, состоящие из четырех разделов: паспортные данные; вопросы о наличии у респондента бронхиальной астмы и астматических симптомов, аллергического ринита (АР), atopического дерматита (АтД). Кроме информации об аллергических болезнях в анкете GA²LEN учитывались факторы риска формирования и обострения БА, АР и АтД, проживание пациента в определенном гео-

графическом регионе, а также нежелательные аллергические реакции на лекарственные средства.

В рамках протокола GA²LEN согласившимся на участие в исследовании считался респондент, вернувший по почте в исследовательский центр заполненные вопросники (данное условие было описано для пациентов и их родителей в письме — приглашении, конверты для возврата вопросников были вложены исследователями в общий пакет для участника при рассылке). В случае отсутствия ответа от респондента в течение 40 дней с момента рассылки, протоколом исследования была предусмотрена повторная отправка общего пакета для участника (письмо — приглашение к участию, вопросник, конверт для обратной отправки в исследовательский центр).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения распределения частот признака использовался метод χ^2 , для статистической обработки несвязанных непараметрических данных применяли метод Mann–Whitney. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общее число разосланных анкет составило 15 845 (8042 — Москва, 7803 — Томск), доля возвращенных — 15,7% (2490). В статистическую обработку включены данные 1 480 пациентов, проживающих в Москве и 1010 — подростков Томска, анкеты которых соответствовали требованиям качества. При условном распределении 1:1 выборки обоих исследовательских центров по количеству включенных пациентов были сопоставимы ($p = 0,818$). Согласно данным табл. 1, не установлено значимых различий по полу и возрасту как среди подростков из разных регионов (Москва и Томск), так и при анализе в рамках каждого региона. Средний возраст общей популяции включенных в исследование подростков составил $15,48 \pm 0,02$ лет, при этом девочки оказались достоверно старше мальчиков (табл. 1) как в общей популяции, так и среди респондентов в исследовательском центре г. Томска.

Средний возраст мальчиков и девочек в Московском исследовательском центре не различался. При сравнении среднего возраста респондентов между регионами проживания (Москва и Томск) установлено, что популяция подростков Москвы младше (15,37 лет) в сравнении с детьми, включенными в исследование в Томске (15,61 лет) (табл. 1).

Анализ структуры астматических симптомов показал, что респонденты идентифицировали в качестве АПС следующие нарушения со стороны дыхательной системы: ощущение удушья при свистящем дыхании и затрудненное дыхание при отсутствии признаков острой респираторной инфекции (ОРИ). При анализе распространенности АПС в целом в популяции и в зависимости от региона проживания (рис. 1А) установлено, что показатели, отражающие наличие или отсутствие респираторных симптомов у всех подростков, включенных в исследование, были сопоставимы. Зарегистрировано достоверно большее число девочек с респираторными симптомами как в общей популяции респондентов, указавших на наличие АПС (Москва и Томск), так и среди подростков, проживающих в Томске. В Москве подобной тенденции не отмечено.

Установлена сопоставимая частота приступов удушья при появлении хрипов в груди в течение последнего года у

Таблица 1. Распределение подростков, включенных в исследование GA²LEN, по полу и возрасту на момент заполнения вопросника

Показатель	Общие		Москва		Томск	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол						
Мальчики	1006	43,11	651	45,02	355	39,98
Девочки	1328	56,89	795	54,97	533	60,02
Возраст						
Все подростки, Mean ± St. Err.	15,48 ± 0,02		15,37 ± 0,03**		15,61 ± 0,04	
Мальчики, Mean ± St. Err.	15,41 ± 0,03*		15,36 ± 0,04		15,47 ± 0,06*	
Девочки, Mean ± St. Err.	15,54 ± 0,03		15,37 ± 0,04**		15,69 ± 0,04	

Примечание.

* $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест Mann–Whitney);

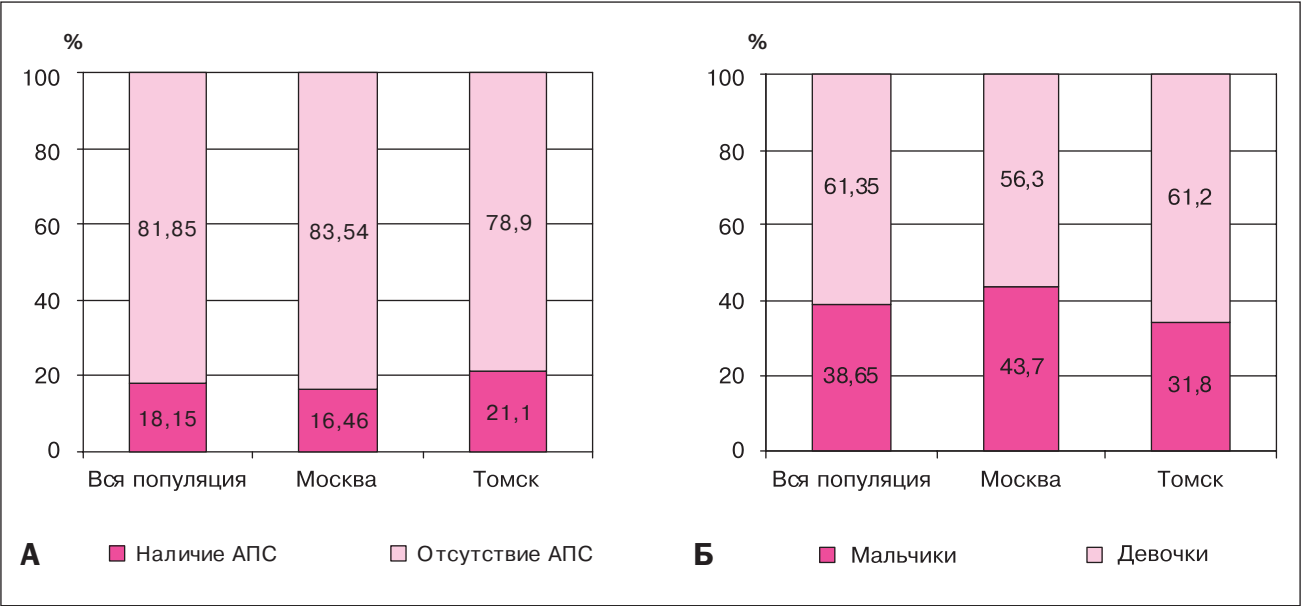
** $p < 0,05$ при сравнении аналогичного показателя в Москве и Томске (тест Mann–Whitney).

мальчиков и девочек, имеющих АПС. Доля подростков с признаками удушья, сопровождающегося хрипами была значимо больше среди респондентов г. Томска в сравнении с Москвой (51,1% против 48,9% при $p = 0,015$). Различий среди мальчиков и девочек, проживающих в Москве, по частоте данного проявления АПС зарегистрировано не было, тогда как в Томске зафиксировано значимо большее число девочек с этими симптомами в сравнении с мальчиками ($p = 0,005$). Установлено также, что девочки в Томске чаще указывали на наличие данных симптомов в сравнении с девочками, проживающими в Москве ($p = 0,006$).

Признаки затрудненного дыхания в отсутствие острой респираторной инфекции у подростков, указавших на наличие АПС, были отмечены в 50,35% случаев, при этом значимых различий по распространенности данного симптома в зависимости от региона проживания не установлено. Доля девочек с эпизодами затрудненного дыхания без признаков ОРИ как в общей популяции подростков, имеющих АПС ($p = 0,024$), так и среди респондентов Томска ($p = 0,002$) была значимо большей в сравнении с мальчиками.

При анализе астматических симптомов, возникающих в ночное время, установлено, что основными причинами

Рис. 1. Распространенность астматических симптомов (АПС) в исследуемой популяции

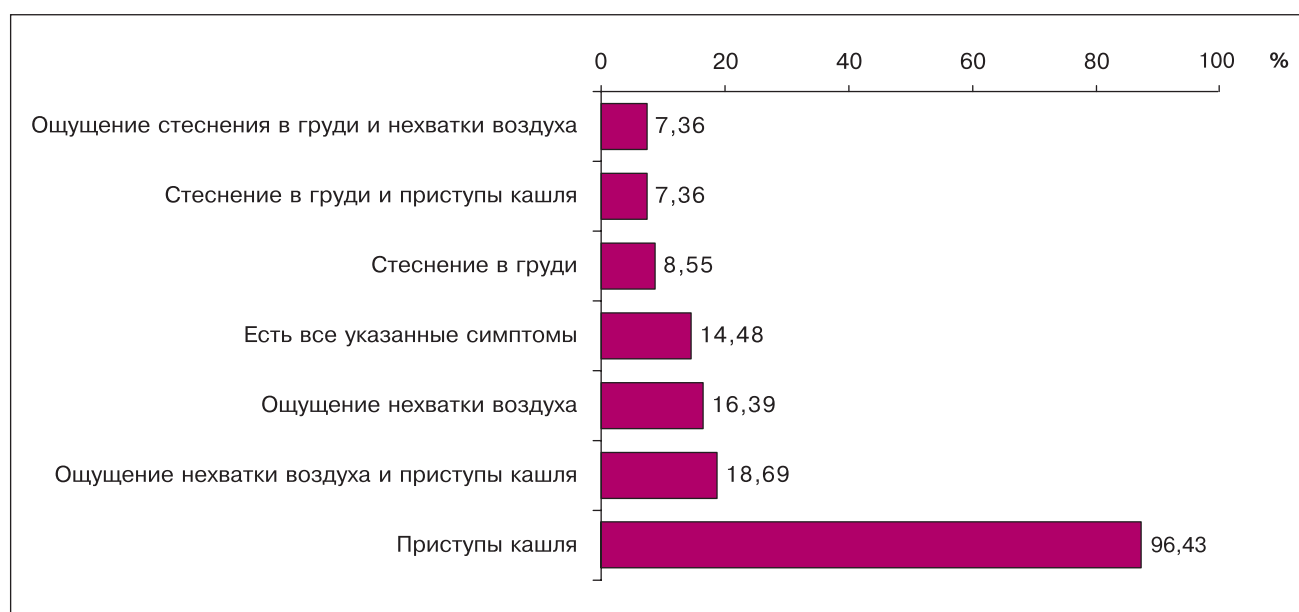


Примечание.

А — в зависимости от места проживания; Б — АПС в зависимости от пола;

$p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест χ^2).

Рис. 2. Структура проявлений АПС, нарушающих сон у подростков



Примечание.

Наличие одного или нескольких симптомов учитывалось при отсутствии других.

нарушения сна в общей популяции подростков с АПС были стеснение в груди, приступы кашля, ощущение нехватки воздуха или любое сочетание указанных симптомов (рис. 2). Среди всех подростков с АПС, имевших в течение последних 12 мес эпизоды пробуждения от чувства стеснения в груди, доля девочек была в 1,8 раза больше в сравнении с мальчиками ($p = 0,02$). Сравнивая респондентов по данному признаку в зависимости от региона проживания можно отметить, что в Сибири таковых было достоверно больше. Доля мальчиков с нарушением сна, обусловленным чувством заложенности в грудной клетке, в Томске оказалась в 0,93 раза меньше в сравнении с Москвой ($p = 0,007$).

Ощущение нехватки воздуха в течение последних 12 мес, которое респонденты, имеющие АПС, указывали как причину нарушения сна, наиболее часто беспокоило девочек (в 2,38 раза больше по сравнению с мальчиками; $p = 0,004$). Причем подобная зависимость от пола была характерна как для подростков Москвы, так и Томска.

Нарушение сна из-за приступов кашля в течение последнего года у детей с АПС достоверно чаще отмечено у девочек (67,9%, $p = 0,005$). Анализ распределения данного симптома в зависимости от региона проживания показал, что пробуждение от кашля в большей степени характерно для Московских подростков (Томск — 49,41%, Москва — 50,59%; $p < 0,05$).

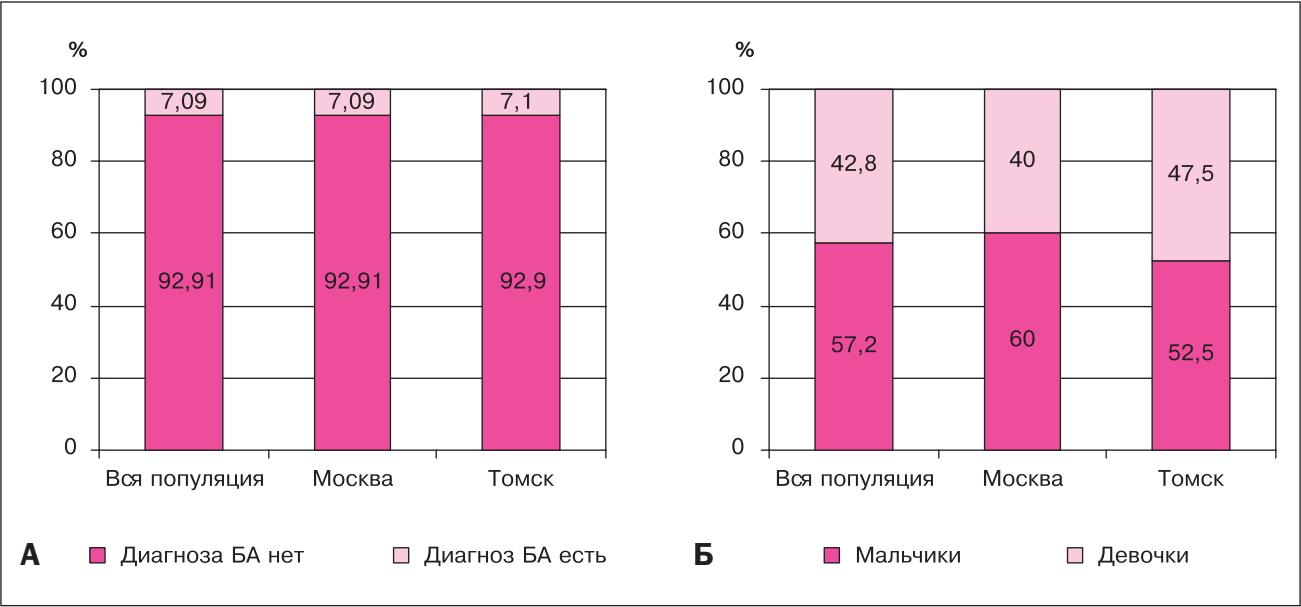
Клинически диагностированная БА (КДБА) зарегистрирована лишь у 7,09% детей в возрасте от 15 до 18 лет, что почти в 3 раза меньше показателя, отражающего распространенность симптомов астмы среди всех включенных в исследование (рис. 1А, 3А). Распределение подростков, имеющих диагноз БА, по полу в целом в исследуемой популяции и при внутригрупповом анализе в Томске было сопоставимым (рис. 3Б).

Согласно приведенным в табл. 2 данным, средний возраст, возраст на момент дебюта и «стаж» болезни не различались достоверно у мальчиков и девочек. Однако, девочки в Москве имели более раннюю манифестацию болезни, при этом возраст начала астмы у девочек составил $6,44 \pm 0,51$ лет, у мальчиков — $8,87 \pm 0,84$ года ($p = 0,016$). В Томской популяции наблюдалась обратная зависимость — «стаж» болезни у лиц мужского пола был больше на 2,37 года ($p = 0,047$).

При положительном ответе респондента на вопрос о наличии клинически диагностированной БА, протоколом исследования было предусмотрено описание таких характеристик болезни, как госпитализации по поводу астмы, приступы удушья в течение последних 12 мес предшествующие участию в исследовании, и факт использования базисной терапии. Данные, отражающие клинические особенности болезни, представлены на рис. 4. Установлено, что более 60% респондентов, страдающих астмой, были госпитализированы по поводу болезни в течение последнего года, но только половина подростков, имеющих КДБА, использовали на момент заполнения вопросника какую — либо терапию по причине астмы (рис. 4). При этом доля пациентов, имеющих клинические проявления болезни (кашель, удушье, дистанционные хрипы), т.е. неконтролируемую или частично контролируемую астму, сопоставима с количеством подростков, применяющих базисную терапию.

Стратификация пациентов по критериям «наличие госпитализации в течение последнего года по поводу астмы» и «применение базисного лечения» показала, что подростки, госпитализированные по поводу болезни, как правило, получают терапию, но при этом в большинстве случаев имеют симптомы в течение последних 12 мес. При этом более 60% подростков с КДБА, получающих терапию по поводу болезни, в течение года имели госпитализации в стационар.

Рис. 3. Распространенность клинически диагностированной БА в исследуемой популяции



Примечание.
А — распространенность в зависимости от региона проживания; Б — распространенность в зависимости от пола и региона проживания;
* $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест χ^2).

Таблица 2. Распределение подростков с диагностированной бронхиальной астмой по полу и возрасту

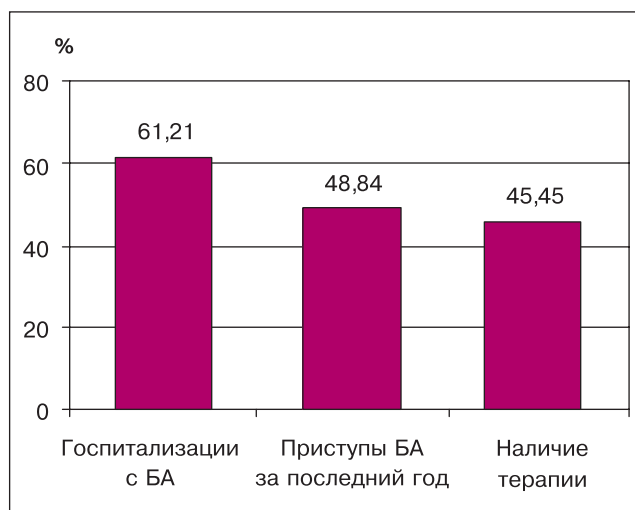
Показатель		Мальчики	Девочки
		Mean $\pm$ St. error	Mean $\pm$ St. error
Общее	Возраст начала, лет	8,08 $\pm$ 0,6	7,43 $\pm$ 0,48
	Средний возраст, лет	15,44 $\pm$ 0,11	15,38 $\pm$ 0,12
	«Стаж», лет	7,73 $\pm$ 0,51	7,80 $\pm$ 0,59
Москва	Возраст начала, лет	8,87 $\pm$ 0,84*	6,44 $\pm$ 0,51
	Средний возраст, лет	15,36 $\pm$ 0,12	15,08 $\pm$ 0,13
	«Стаж», лет	6,91 $\pm$ 0,64	8,95 $\pm$ 0,61
Томск	Возраст начала, лет	6,51 $\pm$ 0,75*,**	8,88 $\pm$ 0,86**
	Средний возраст, лет	15,54 $\pm$ 0,2	15,62 $\pm$ 0,19**
	«Стаж», лет	8,95 $\pm$ 0,78**	6,80 $\pm$ 0,93

Примечание.
* $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест Mann–Whitney);
** $p < 0,05$ при сравнении аналогичного показателя в Москве и Томске (тест Mann–Whitney).

Напротив, в случае отсутствия указания на факт применения базисного лечения госпитализации по поводу астмы регистрируются в 2 раза реже (38%; $p = 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдается и при анализе наличия или отсутствия клинических проявлений болезни. Так, 83% подростков, получающих противовоспалительную терапию, имеют в течение года жалобы на приступообразный кашель, одышку, приступы удушья (рис. 5).

Среди подростков с КДБА мальчики в 1,3 раза чаще девочек имели симптомы астмы в течение последнего года ($p = 0,033$) как в целом в популяции подростков, так и при внутригрупповом анализе в зависимости от места жительства ($p < 0,001$). Число подростков, имевших госпитализации по поводу астмы, было сопоставимым в обоих исследовательских центрах и не зависело от пола и региона проживания. При этом доля лиц мужского пола,

Рис. 4. Клиническая характеристика КДБА у подростков, включенных в исследование

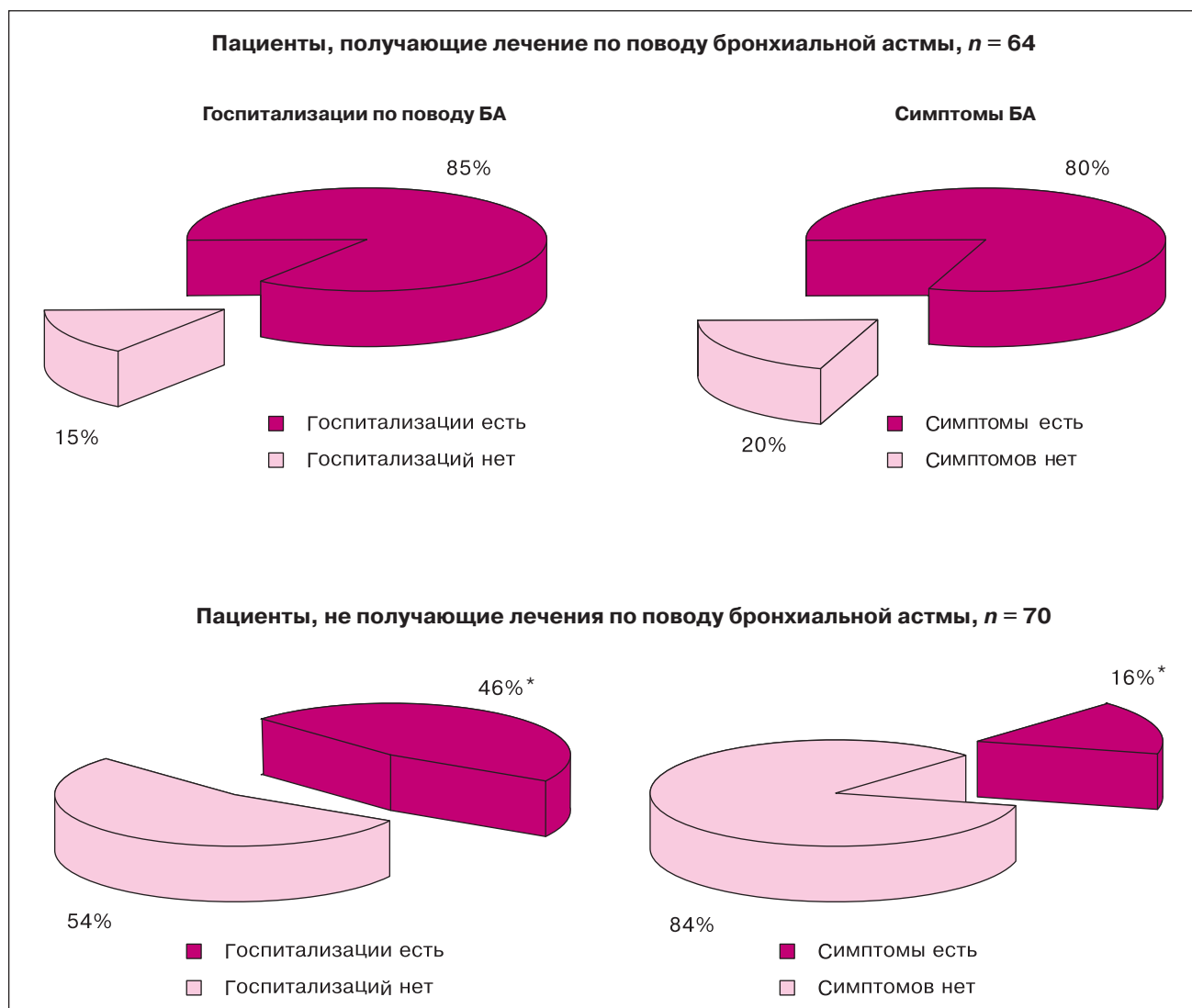


получающих лечение по поводу болезни в Москве, была значимо большей в сравнении с девочками (разница составила около 37,6%; $p = 0,034$).

Для оценки вероятности диагноза астмы на фоне другой аллергической патологии (АР, АтД, аллергия на лекарства) и обострения болезни при наличии факторов риска (курение) был проведен расчет отношения шансов (OR — odds ratio). Установлено, что вероятность диагноза БА на фоне АР выше в 7,23 раза (Confidence Interval 95% (CI95%) 4,97–10,54) в сравнении с детьми, не имеющими ринита. При наличии АД вероятность диагноза астмы выше в 1,76 раза (CI95% 1,21–2,56), а при сочетанной патологии (АР и АтД) в 3,84 раза (CI95% 2,02–4,36). В случае указаний на лекарственную аллергию вероятность диагноза астмы у подростков возрастает в 7,31 раза (CI95% 3,23–16,25). Ассоциация такого фактора как курение и обострения астмы БА у исследуемых пациентов в рамках данного исследования не установлена.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует значительные расхождения с данными официальной

Рис. 5. Наличие симптомов астмы и госпитализаций по поводу болезни в течение последнего года у подростков, имеющих КДБА в зависимости от наличия или отсутствия терапии



Примечание.

* $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе респондентов, получающих или не получающих терапию по поводу БА (тест χ^2).

статистики относительно распространенности астмы и симптомов болезни в популяции подростков. Использование единого методологического подхода в изучении эпидемиологии БА дает возможность сравнивать результаты в различных регионах и странах, позволяя определить региональные особенности, формирующие патологию и выявить факторы, определяющие динамику заболеваемости. В настоящее время существуют предположения, что показатели распространенности симптомов и диагноза астмы в большей степени зависят от понимания врачами и пациентами проблемы аллергических заболеваний в изучаемой популяции. Значительные различия в распространенности по разным регионам могут быть связаны с языковыми и культурными факторами, а не с реальными изменениями распространенности болезни.

В данном исследовании популяция подростков включенных в исследование, в городах Москва и Томск была сопоставимой по количеству респондентов, полу и возрасту. Установлено, что распространенность симптомов БА значительно выше данных официальной статистики и не имеет значимых отличий у подростков г. Москвы и г. Томска. При этом диагноз астмы был зарегистрирован только у 7,09% детей в возрасте от 15 до 18 лет, что составило 1/3 от всех подростков, имеющих симптомы. Подобные данные получены во всех исследованиях, проведенных по стандартизированным вопросам ISAAC и GA²LEN во всех странах мира. Распространенность симптомов БА, показанная в данном исследовании, не отличается от результатов подобных исследовательских проектов, проведенных в популяциях детей 13–14 и 15–18 лет, что свидетельствует о недостаточной диагностике болезни и требует дополнительного внедрения образовательных программ, в первую очередь, для участковых педиатров и школьных врачей.

Различия распространенности симптомов и диагноза болезни по половому признаку, установленные для респондентов в рамках проведенного исследования, не противоречат данным литературы. Такие результаты могут

быть обусловлены как методологией исследования, так и региональной принадлежностью пациентов, однако, опыт применения стандартизированных инструментов изучения эпидемиологии неинфекционных болезней, в том числе и БА, показывает, что подобные различия по половому признаку крайне сложно объяснить. Так, например, в рамках одного и того же исследования внутри одной страны, но в разных городах разница в распространенности диагностированной астмы у мальчиков и девочек может иметь значимые отличия, при этом общей тенденции относительно данного параметра (при суммировании данных всех респондентов) по полу может быть не установлено [5]. Проведенный рабочей группой GA²LEN мета-анализ всех исследований, опубликованных до 2008 года показал, что половые различия, регистрируемые в разных популяциях, описать с достаточной степенью ясности в отдельно взятом регионе крайне сложно, но статистический анализ данных всех исследований продемонстрировал определенную закономерность наличия астмы и ее симптомов в зависимости от пола. Установлено, что наибольшая распространенность астмы и АПС до 14 лет регистрируется в популяции мальчиков, напротив, у детей старше 15 лет частота встречаемости болезни и ее симптомов выше у девочек, при этом стоит отметить, что и тяжесть болезни (частота симптомов, количество госпитализаций) также значимо больше у лиц женского пола [5].

В этой связи результаты, полученные в рамках исследований ISAAC или GA²LEN, можно использовать лишь для констатации фактов распространенности болезней, а также с целью сравнения с разными странами и регионами, учитывая единый методологический подход. Накопление эпидемиологических данных, полученных с помощью стандартизированных инструментов, для детей разного возраста в различных регионах проживания позволит использовать полученные результаты для подробного анализа факторов, влияющих на распространенность болезни, а также позволит оптимизировать существующие программы профилактики и диагностики астмы у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yan D.C., Ou L.S., Tsai T.L. et al. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13 to 14 year old children in Taipei, Taiwan // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — V. 95 (6). — P. 579–585.
2. Carvajal I., Garcia L., Busquets R. et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain // *Arch. Bronconeumol.* — 2005. — V. 41 (12). — P. 659–666.
3. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy.* — 2004. — V. 59 (5). — P. 469–478.
4. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org>; 2006.
5. Almqvist C., Worm M., Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA²LEN review // *Allergy.* — 2008. — V. 63 (1). — P. 47–57.

А.Е. Пальцева, Е.В. Сюткина, О.В. Кожевникова, А.Н. Рахимова, О.Д. Мещерякова, И.Е. Смирнов, В.И. Тамбовцева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Возможности и преимущества метода суточного мониторирования артериального давления у детей при амбулаторном обследовании

Контактная информация:

Пальцева Александра Евгеньевна, врач функциональной диагностики отделения лабораторной и инструментальной 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, доб. 6-48

Статья поступила: 19.12.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

66

За последнее десятилетие метод суточного мониторирования артериального давления вышел за рамки научных исследований и все более широко применяется в практическом здравоохранении, в том числе в педиатрии, для выявления изменений давления как в сторону гипертензии, так в сторону гипотензии. Очевидно преимущество данного метода для подтверждения патологического изменения уровня артериального давления, объективной оценки его выраженности и продолжительности. Данная работа была направлена на определение диагностического значения суточного мониторирования артериального давления в амбулаторных условиях, выработки оптимальных режимов проведения его у детей.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, вегетососудистая дистония, дети.

Широкое распространение и применение методики определения артериального давления (АД) начинается с открытия в 1905 г. Н.С. Коротковым закономерностей звуковых явлений, возникающих при декомпрессии плечевой артерии. Уже более 100 лет этот метод является незаменимым во врачебной практике как у

взрослых, так и у детей в связи с простотой, быстротой и возможностью его многократного применения для определения уровня АД. Однако, этот способ имеет недостатки, главными из которых являются реакция пациента на посещение врачебного кабинета и саму процедуру измерения АД; сложность многократных из-

A.Ye. Paltseva, Ye.V. Siutkina, O.V. Kozhevnikova, A.N. Rakhimova, O.D. Meshcheriakova, I.Ye. Smirnov, V.I. Tambovzeva

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

Opportunities and advantages of the 24-hour blood pressure monitoring in children as part of the outpatient examination

The 24-hour blood pressure monitoring has gone beyond the scope of the scientific research for the last decade and is now more widely used in practical healthcare, including paediatrics to identify changes of pressure both towards hypertension and hypotension. It is obviously advantageous to prove pathologic changes in the blood pressure level, as well as to give an objective evaluation of its intensity and duration. This article is devoted to identification of the diagnostic value for the daily blood pressure monitoring outpatient conditions and development of the optimal monitoring regimes to be used among children.

Key words: 24-hour blood pressure monitoring, arterial hypertension, arterial hypotension, vegetovascular dystonia, children.

мерений АД в период бодрствования и во время сна. Это затрудняет выявление истинных уровней АД, может приводить к ошибкам в постановке диагноза и в оценке эффективности проводимой терапии. Неинвазивное прерывистое, но многократное измерение АД в течение суток с применением аускультативного метода Короткова, осциллометрического метода или их сочетания используется уже около 40 лет во взрослой популяции и называется суточным мониторингом артериального давления (СМАД) [1, 2]. Так как истоки болезней сердечно-сосудистой системы у взрослых находятся в детском возрасте, то возникает необходимость определения и регистрации АД у детей для наиболее раннего выявления его изменений как в сторону гипертензии, так и в сторону гипотензии [3]. За рубежом первые публикации по этой проблеме появились в 90-х годах. В 1997 г. M. Soegel и соавт. определили должные средние значения АД у детей и подростков по данным суточного мониторинга в результате мультицентрового исследования, охватывающего 1141 ребенка с длиной тела 115–185 см. Были получены значения между 50 и 95-м перцентилями артериального давления при суточном мониторинге АД [4]. За последнее десятилетие СМАД вышел за рамки научных исследований и все шире применяется в практическом здравоохранении, в том числе в педиатрии. С особыми требованиями к методике определения уровня АД у детей сталкиваются педиатры, детские кардиологи и врачи функциональной диагностики: необходимость использования манжеток определенного размера (в соответствии с обхватом плеча), налаживание сотрудничества с ребенком и родителями для получения более достоверных результатов [2, 3]. Задачами данного исследования были определение диагностической значимости метода при обследовании детей в амбулаторных условиях и выработка оптимальных режимов проведения СМАД у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Суточное мониторирование АД в условиях амбулаторного обследования проведено у 477 детей (307 мальчиков и 170 девочек). Возраст детей составлял 9–17 лет; распределение по возрастным группам представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение детей по возрастным группам

Группа	Возраст (годы)	Число детей
	мальчики	
1	9–11	63
2	12–14	131
3	15–17	113
	девочки	
	Возраст (годы)	Число детей
1	9–11	54
2	12–14	73
3	15–17	43

Рост и масса тела у детей каждой из групп существенно различались. Распределение детей по индексу массы тела показано в табл. 2.

В отдельную подгруппу выделены случаи, когда масса превышала 97 перцентиль для данного роста. Таких детей было 32, причем 29 из них — мальчики в возрасте 12–17 лет.

Дети на СМАД направлялись педиатром, кардиологом, эндокринологом, невропатологом. Основными жалобами при обращении к врачу были: головные боли различной локализации, интенсивности, времени возникновения; обморочные и предобморочные состояния; носовые кровотечения; головокружения; плохая переносимость душных помещений; избыточный вес; повышенная утомляемость и слабость; снижение аппетита. Направлялись дети с выявленными на приеме у врача отклонениями АД как в сторону его повышения, так и понижения. В данную группу не включены дети с патологией эндокринной системы, пороками сердца, почек.

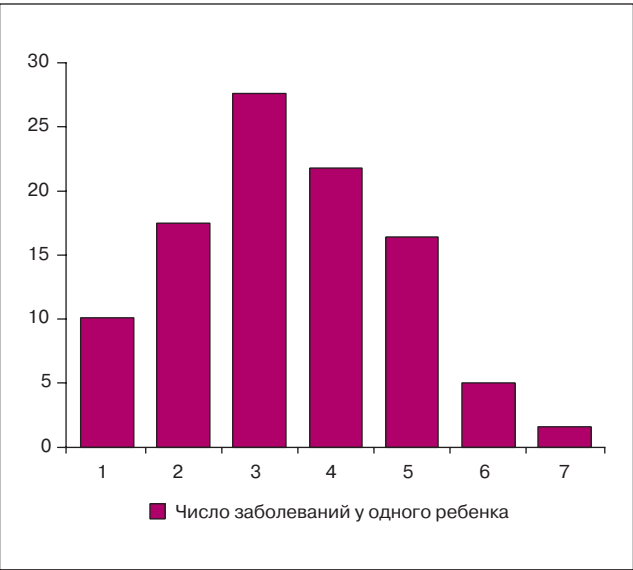
При обследовании в Консультативно-диагностическом центре НЦЗД РАМН у этих детей выявлены следующие патологические состояния:

- цефалгии;
- аллергические болезни: поллиноз, atopический дерматит, пищевая аллергия, бронхиальная астма;
- гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей;

Таблица 2. Распределение детей по индексу массы тела

Возрастная группа	Перцентили индекса массы тела							
	3	10	25	50	75	90	97	> 97
	Число детей							
	мальчики							
1	4	4	10	15	5	8	16	1
2	4	8	26	34	12	12	16	19
3	4	9	29	23	10	8	20	10
	девочки							
	3	10	25	50	75	90	97	> 97
	Число детей							
	девочки							
1	4	10	9	9	12	1	8	
2	8	12	13	14	5	12	8	
3	1	5	12	11	4	3	5	2

Рис. 1. Распределение детей по числу заболеваний (%)



- ВСД (по гипертоническому типу, по гипотоническому типу, по смешанному типу);
- пролапс митрального клапана и/или трикуспидального клапана;
- болезни почек: хронический пиелонефрит вне стадии обострения, смещение почек, ротация почек.

Следует отметить, что у каждого ребенка отмечалось несколько болезней, чаще всего — 3 (рис. 1). При анализе материала учитывали также анамнестические данные о течении беременности и родов у матерей обследованных детей и сведения об отягощенности семейного анамнеза по артериальной гипертензии или гипотензии (табл. 3).

Суточный мониторинг АД проводили с помощью аппаратов ТМ-2421 (A&D, Япония) и BR-102 (Schiller, Швейцария). Ребенку крепился монитор на пояс, подбиралась манжета в соответствии с длиной окружности плеча, которая размещалась на неактивной руке. Сам монитор программировали так, чтобы измерение АД осуществлялось с интервалом 30 мин в течение суток двумя методами: осциллометрическим и аускультативным (по Н.С. Короткову). Проводился тщательный инструктаж ребенка и родителя, чтобы во время измерения ребенок вел себя спокойно, расслаблял руку, не двигался. Проводилось контрольное измерение под наблюдением медицинского персонала, пациентов отпускали домой. В период мониторинга дети соблюдали обычный режим «выходного дня», не посещали школу и дополнительные занятия, отмечая в дневнике состояние физической активности, время отхода ко сну и утреннего подъема, жалобы; ни в одном случае антигипертензивные средства не применялись.

Как правило, суточный мониторинг АД начинался в середине дня (медиана 1330) и заканчивался в середине следующего дня. В связи с этим, каждый суточный профиль АД (СПАД) состоял из трех компонентов:

Таблица 3. Анамнестические данные о течении беременности и родов у матерей обследованных детей и об отягощенности их семейного анамнеза по артериальной гипер- и гипотензии

Возрастная группа	Осложненное течение:			
	беременности		родов	
	Число случаев	% случаев	Число случаев	% случаев
	мальчики			
1	17	27,0	1	1,6
2	29	22,1	6	4,6
3	25	22,1	6	5,3
	девочки			
1	8	14,8	2	3,7
2	21	28,8	3	4,1
3	4	9,3	2	4,7
Возрастная группа	Отягощенный семейный анамнез по:			
	гипертензии		гипотензии	
	мальчики			
1	6	9,5	1	1,6
2	29	22,1	3	2,3
3	27	24,0	2	1,8
	девочки			
1	12	22,2	1	1,9
2	15	20,5	1	1,46
3	3	7,0	1	2,3

- первый (начальный) дневной участок записи (условно названный «1-й день мониторинга») — средняя продолжительность 6,5 (4,6–8,0) ч;
- ночной участок (от 00:00 до 06:00);
- второй дневной участок записи («2-й день мониторинга») — средняя продолжительность 4,5 (3–6) ч.

Для каждого из этих компонентов рассчитывали:

- средние уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления;
- средние квадратичные отклонения значений САД и ДАД для дневного и ночного времени;
- соответствующие коэффициенты вариации АД;
- индексы времени гипертензии (ИВ_{гипер}) — процент времени, в течение которого значения САД и ДАД превышали верхние границы нормы (95-й перцентиль) для данного пола и роста;
- «гипертензивные» индексы площади (ИП_{гипер}) — площади фигур, ограниченных сверху кривыми повышенного АД, а снизу — верхней границей нормы для дня и ночи, соответственно. Эти индексы, как и индексы времени гипертензии, отражают гипертоническую нагрузку, действующую на организм ребенка. Индексы площади нормировались на продолжительность периодов активности и покоя, соответственно; вследствие этого единицей их измерения служили мм рт. ст.;
- суточные индексы (СИ, %) для САД и ДАД по формуле:

$$\text{СИ} = 100 \times (\text{АД}_{\text{день}} - \text{АД}_{\text{ночь}}) / \text{АД}_{\text{день}} [4].$$

Средние уровни, индексы времени и площади рассчитывались также для суток в целом и для обоих дневных участков вместе (далее в таблицах обозначено как «оба дня мониторинга»).

В качестве нормальных границ показателей АД использованы значения, полученные при суточном мониторинге здоровых детей осциллометрическим методом

[2–4]. При этом «дневным» считался временной интервал 8⁰⁰–20⁰⁰, «ночным» — интервал 00⁰⁰–06⁰⁰. Значения АД, лежащие между 90 и 95 перцентилями, расценивались как «высокие нормальные».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе обнаружено значительное расхождение частоты постановки клинических диагнозов вегето-сосудистой дистонии (ВСД) и результатов СМАД.

Клинический диагноз «ВСД по гипертоническому типу» был поставлен 143 детям. Он совпал с результатами СМАД (превышение 95-го перцентиля) только у 8,4–11,2% детей для САД и у 2,8–9,8% детей для ДАД. Практически у такого же количества детей с диагнозом «ВСД по гипертоническому типу» по результатам СМАД была, напротив, отмечена артериальная гипотензия: в 7–14% случаев для САД и в 2,1–9,8% случаев для ДАД (табл. 4).

Клинический диагноз «ВСД по гипотоническому типу» был поставлен 83 детям. В этом случае совпадение с результатами СМАД было несколько лучше — артериальная гипотензия по результатам мониторинга была выявлена у 33,7–50,6% детей для САД и у 7,3–30,1% детей для ДАД (табл. 5).

Однако, и у детей с клиническим диагнозом «ВСД по гипотоническому типу» по результатам суточного мониторинга иногда выявлялась артериальная гипертензия: в 1,2–2,4% случаев.

Приводя цифры, характеризующие процент совпадения (или расхождения) клинического диагноза и результатов мониторинга АД, мы специально ограничились сопоставлением данных, относящихся только к дневному времени (или к суткам в целом, в которых измерения, проведенные в дневное время, преобладают). Совершенно очевидно, что наличие изолированной ночной гипер- или гипотензии не могло быть выявлено врачом при поликлиническом осмотре. Измерение АД в ночное вре-

Таблица 4. Совпадение клинического диагноза «ВСД по гипертоническому типу» с результатами суточного мониторинга АД

Период измерения:	Частота выявления по результатам СМАД:			
	артериальной гипертензии		артериальной гипотензии	
	Число детей	%	Число детей	%
	САД			
Сутки	13	9,1	10	7
Оба дня мониторинга	12	8,4	11	7,7
Ночь	13	9,1	9	6,3
1-й день мониторинга	16	11,2	13	9,1
2-й день мониторинга	12	8,4	20	14
	ДАД			
Сутки	14	9,8	3	2,1
Оба дня мониторинга	4	2,8	7	4,9
Ночь	42	29,4	3	2,1
1-й день мониторинга	10	7,0	8	5,6
2-й день мониторинга	7	4,9	14	9,8

Таблица 5. Совпадение клинического диагноза «ВСД по гипотоническому типу» с результатами суточного мониторинга АД

Период измерения:	Частота выявления по результатам СМАД:			
	Артериальной гипертензии		Артериальной гипотензии	
	Число детей	%	Число детей	%
	САД			
Сутки	–	–	28	33,7
Оба дня мониторинга	1	1,2	35	42,2
Ночь	4	4,8	19	22,9
1-й день мониторинга	2	2,4	31	37,3
2-й день мониторинга	1	1,2	42	50,6
	ДАД			
	Число детей	%	Число детей	%
	Число детей	%	Число детей	%
	САД			
Сутки	–	–	6	7,2
Оба дня мониторинга	–	–	18	21,7
Ночь	6	7,2	3	3,6
1-й день мониторинга	1	1,2	12	14,5
2-й день мониторинга	–	–	25	30,1

мя практически может быть проведено только в процессе мониторингирования, и возможность такого измерения относится к преимуществам СМАД. В связи с этим большой интерес представляет выявление высокой частоты ночной диастолической гипертензии как у детей с диагнозом «ВСД по гипертоническому типу» (29,4%), так и у детей с ВСД по гипотоническому типу (7,2%). Возможное объяснение этого факта будет представлено ниже.

Обращает внимание, что гипертензия чаще выявлялась в так называемый «первый день мониторинга» — в 11,2% случаев для САД и в 7,0% для ДАД при «ВСД по гипертоническому типу», а гипотензия — напротив, во «второй день мониторинга» — 50,6% для САД и 30,1% для ДАД у детей с «ВСД по гипотоническому типу».

Снижение давления на 2-й день мониторинга связано, по-видимому, с привыканием ребенка к процедуре измерения АД. Следует отметить, что в первый день мониторингирования некоторые измерения следует считать артефактными. При первом измерении ребенок еще не освоился с процессом нагнетания воздуха в манжетку. При ходьбе, во время передвижения в транспорте дети не слышат звукового сигнала, не улавливают начало измерения АД, не успевают расслабить руку. Поэтому мы считаем, что суточное мониторингирование АД целесообразно продолжать более 24 ч (на 3–4 ч), что позволит получить большее количество измерений и получить полное представление о картине изменений АД в течение суток.

Поскольку клинический диагноз «ВСД по гипертоническому типу» подтверждался результатами СМАД примерно в 10% случаев, а диагноз «ВСД по гипотоническому типу» не более, чем в половине случаев, мы рассмотрели проблему совпадения диагнозов с другой стороны — с точки зрения частоты постановки клинического диагноза ВСД того или иного типа детям со стойким повышением или снижением АД по результатам СМАД.

Оказалось, что только у 46,2% детей со стойким превышением 95-го перцентиля САД в дневное время был поставлен клинический диагноз «ВСД по гипертоническому типу»; у 7,7% таких детей был поставлен диагноз «ВСД по гипотоническому типу» и у 7,7% — «ВСД по смешанному типу». Совпадение результатов СМАД с клиническим диагнозом «ВСД по гипотоническому типу» было у 32,8% детей со стойкой дневной гипотензией; 10,4% имели диагноз «ВСД по гипертоническому типу» и 11,9% — «ВСД по смешанному типу»; у остальных детей диагноз ВСД отсутствовал.

Таким образом, единичные измерения АД во время приема у врача связаны со значительной погрешностью в диагностике артериальной гипер- и гипотензии из-за высокой вариабельности показателей АД. Это еще раз подчеркивает важность проведения суточного мониторинга АД с целью выявления нарушений регуляции АД у детей и подростков.

Поскольку реальная частота выявления артериальной гипертензии у детей объективным методом (с помощью суточного мониторингирования АД) оказалась значительно ниже, чем предполагавшаяся на основании клинического диагноза «ВСД по гипертоническому типу», представляется интересным сравнить полученные нами данные с частотой выявления артериальной гипертензии при многоцентровых скрининговых исследованиях, проводимых у детей такого же возраста в условиях учебных заведений. Необходимо подчеркнуть, что контингентом таких исследований являются не «заведомо здоровые» дети, а просто дети, не прошедшие детального обследования. Как правило, авторы указывают, что из исследуемой группы были исключены только дети с эндокринной патологией, тяжелыми болезнями почек и выраженными аритмиями. За последние годы опубликовано несколько таких исследований, проведенных на выборках, каждая из которых включает свыше 5000 детей в возрасте 11–16 лет [5, 6].

Таблица 6. Частота (%) выявления артериальной гипертензии (значений АД, превышающих 95-й перцентиль) у детей и подростков по данным суточного мониторирования (анализ всех 477 случаев)

Пол	Группа	САД			ДАД		
		сутки	день	ночь	сутки	день	ночь
М	1	1,6	6,3	3,2	3,2	1,6	12,7
	2	6,9	5,3	6,9	6,1	2,3	19,8
	3	10,6	7,1	9,7	9,7	1,8	27,4
	1–3	7,2	6,2	7,2	6,8	2	21,2
Д	1	3,7	9,3	11,1	5,6	3,7	14,8
	2	2,7	2,7	6,8	2,7	–	9,6
	3	2,3	–	9,3	–	–	5,5
	1–3	2,9	4,1	8,8	2,9	1,2	11,2
Всего		5,7	5,5	7,8	5,5	2,1	17,6

Частота выявления артериальной гипертензии в нашей работе представлена в таблице 6. У мальчиков она оказалась выше, чем у девочек, особенно в группах 2 и 3. В целом, наши данные о частоте артериальной гипертензии у детей школьного возраста (обнаруженной по результатам СМАД в дневное время) согласуются с современными данными о распространенности этой патологии в развитых странах, полученными при повторных (проведенных с интервалом в несколько дней) ручных измерениях АД, что указывает на диагностическую ценность суточного мониторирования АД. Так, по данным J.M. Sorof, средняя частота артериальной гипертензии у детей в возрасте $13,5 \pm 1,7$ лет составляла 4,5% и повышалась до 11% у детей с индексом массы тела более 95-го перцентиля. По данным A. Chioleri, 37% всех случаев артериальной гипертензии приходились на детей с индексом массы тела выше 85-го перцентиля. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании, как и в указанных зарубежных работах, большое влияние на частоту артериальной гипертензии оказывала избыточная масса тела (рис. 2, 3). Увеличение перцентиля индекса массы тела (ИМТ) было связано как с повышением средних значений АД, так и с ростом показателей нагрузки давлением для всех интервалов наблюдения (24 ч, день, ночь). Зависимость имела не пороговый, а плавный характер, то есть нельзя указать некий «критический» уровень ИМТ, начиная с которого происходит рост показателей АД.

Наиболее частой и вызывающей тревогу находкой в настоящем исследовании была ночная гипертензия (особенно диастолическая) — см. таблицы 4, 5 и 6.

Мы попытались определить, с какими болезнями и/или состояниями детей связана ночная диастолическая гипертензия. Оказалось, что частота заболеваний почек, отягощенного семейного анамнеза по гипертонии у детей с ночной диастолической гипертензией не отличаются от средних частот для всей исследованной выборки ($p > 0,05$ по критерию χ^2). Однако, в случаях ночной гипертензии выявлен значительно более высокий процент детей с повышенным индексом массы тела (> 97 -го пер-

центиля): 30,8% при средней частоте в выборке 22,4%; $p < 0,03$ по критерию χ^2 . Так, по литературным данным, повышение ночного уровня АД отмечено у детей с длительно текущим диабетом, получавших терапию инсулином [7, 8]. Нельзя исключить, что наличие у обследованных нами детей избыточной массы тела может являться одним из признаков так называемого MODY-диабета (от английского maturity onset diabetes of youth — диабет взрослого типа у детей) [9]. По нашему мнению, выявление у таких детей диастолической гипертензии в ночное время является показанием для тщательного эндокринологического обследования. К тому же исследования у взрослых показали взаимосвязь ожирения, повышенного давления и синдрома обструктивного дыхания во сне (СОАС) [10]. У больных с ожирением наблюдается избыточное отложение жировой клетчатки в области шеи, что часто сопровождается нарушениями дыхания во сне, снижением сатурации кислорода и, как следствие, повышением АД. В нашем случае при выявлении изолированной диастолической гипертензии у детей с избыточной массой тела можно рекомендовать проведение полисомнографического исследования (ПСГ) [10, 11].

Применение СМАД дает возможность оценить еще несколько характеристик АД — выраженность его ночного снижения (суточный индекс) и показатели вариабельности (кратковременной).

Суточные индексы САД и ДАД приведены в табл. 7, из которой видно, что наиболее часто встречались дети с нормальным ночным снижением АД (на 10–20%).

Кратковременная вариабельность в исследованной выборке детей была в целом нормальной. У детей с ночной гипертензией вариабельность АД в ночное время была выше, чем у детей с нормальным давлением (табл. 8); у детей с дневной гипертензией вариабельность не была повышена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе обнаружено значительное расхождение частоты постановки клинических диагнозов ВСД и выявления артериальной гипертензии по результатам СМАД.

Рис. 2. Средний ночной (слева) и среднесуточный (справа) уровни САД в зависимости от индекса массы тела у мальчиков 12–14 лет

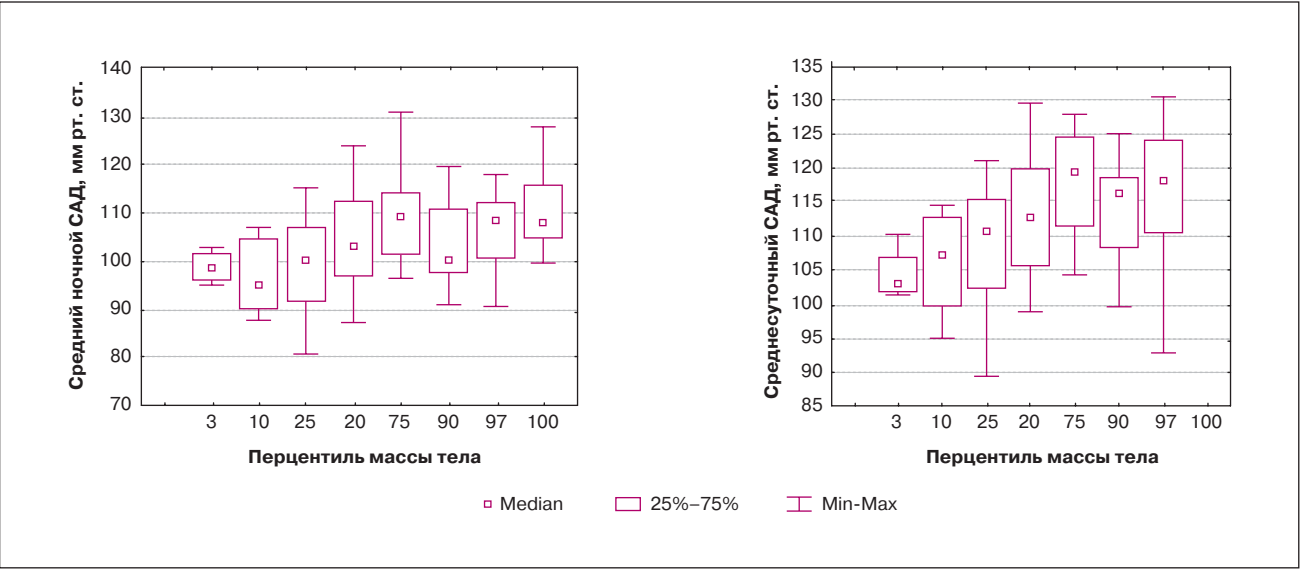


Рис. 3. Среднесуточные индексы времени (слева) и площади (справа) для ДАД в зависимости от индекса массы тела у девочек 9–11 лет

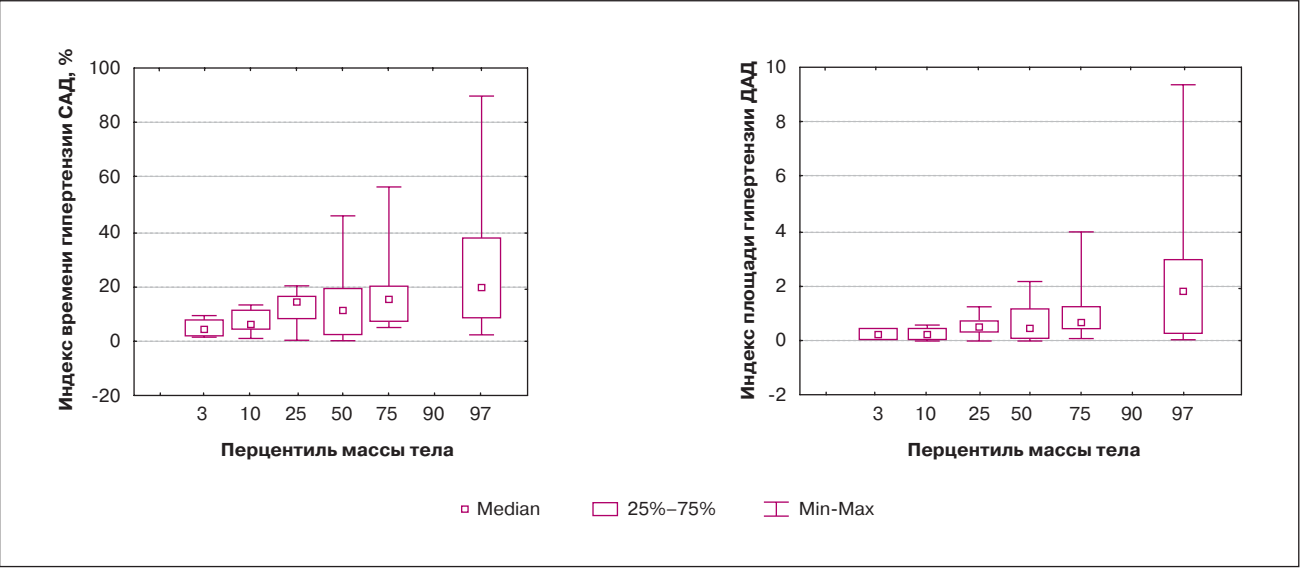


Таблица 7. Распределение суточных индексов САД и ДАД в исследованной выборке детей

Суточный индекс САД (%)	Число детей	%
0–10 «non-dippers»	178	37,3
10–20 «dippers»	248	52,0
> 20 «over-dippers»	51	10,7
Суточный индекс ДАД (%)		
0–10 «non-dippers»	132	27,7
10–20 «dippers»	221	46,3
> 20 «over-dippers»	124	26,0

Единичные измерения АД во время приема у врача связаны со значительной погрешностью в диагностике артериальной гипер- и гипотензии из-за высокой вариабельности показателей АД. Это еще раз подчеркивает важность проведения суточного мониторинга АД с целью выявления нарушений регуляции АД у детей и подростков. Гипертензия чаще выявлялась в так называемый «первый день мониторинга», а гипотензия — напротив, во «второй день мониторинга». Это может быть связано с привыканием ребенка к процедуре измерения АД и рассматриваться как устранение эффекта «белого халата». Поэтому мы считаем, что суточное мониторирова-

Таблица 8. Стандартное отклонение АД в ночное время (СО, мм рт. ст.) у детей с ночной систолической или диастолической гипертензией и у детей с нормальным АД в ночное время

	Дети с нормальным АД в ночное время		Дети с ночной гипертензией		p
	число детей	СО	число детей	СО	
САД	363	9,9 ± 3,6	37	12,1 ± 3,5	0,0003
ДАД	376	8,7 ± 3,1	84	10,1 ± 3,7	0,0005

ние АД целесообразно начинать во второй половине дня (в 13–14 ч) и продолжать более 24 ч (на 3 ч), что позволит получить более четкое представление о характере утреннего подъема, среднем значении АД и индексах времени и площади в дневное время. Первые измерения в начале мониторинга, измерения в дороге следует исключать из анализа, поскольку они могут содержать артефакты, связанные с беспокойством ребенка при проведении первых замеров и с активными передвижениями в транспорте. Хотелось бы отметить, что более позднее начало мониторирования и более длительное его проведение в амбулаторных условиях неудобно по техническим и экономическим причинам. Поскольку процент детей с повышенными показателями вариабельности АД (наличие которых является важным диагностическим признаком ВСД по смешанному типу) одинаков при всех формах ВСД, представляется более целесообразным применение термина, включающего более широкое понятие — «вегетососудистая дистония» с указанием преобладающих изменений АД [12].

Наши данные о частоте артериальной гипертензии у детей школьного возраста (по результатам СМАД, в дневное время) хорошо согласуются с современными представлениями о распространенности этой патологии в развитых странах, полученными при повторных ручных измерениях АД, проведенных с интервалом несколько дней. Учитывая, что нельзя указать «критический» уровень ИМТ, начиная с которого происходит рост показателей АД, СМАД стоит назначать детям с массой тела начиная с 75-го перцентиля. Учитывая полученные в нашем исследовании результаты и литературные данные о повышении ночного уровня АД у детей с длительно текущим диабетом, получавших терапию инсулином и не имевших нефропатии, а также у больных с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ/гипноэ во сне, становится очевидным, что данная категория детей требует тщательного обследования у ряда специалистов, в том числе у эндокринолога и ЛОР-врача, проведения ночного полисомнографического исследования и дальнейшего наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и соавт. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (Методические вопросы) / Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. — М., РКНПК МЗ РФ, 1997 г. — 45 с.

2. Петров В.И., Ледяев М.Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков. — Волгоград, 1999. — 130 с.

3. Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Агапитов Л.И. Оценка суточного ритма артериального давления у подростков. Пособие для врачей. — С-Пб. : Инкарт, 2000. — 15 с.

4. Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescent: A multicenter trial including 1141 subjects // J. Pediatr. — 1997. — V. 130. — P. 178–184.

5. Sorof J.M., Lai D., Turner J. et al. Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children // Pediatrics. — 2004. — V. 113, № 3. — P. 475–482.

6. Chiolerio A., Cachat F., Burni M. et al. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight // J. Hypertens. — 2007. — V. 25, № 11. — P. 2209–2217.

7. Madacsy L., Yasar A., Tulassay T. et al. Association of relative nocturnal hypertension and autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetic children // Acta Biomed Ateneo Parmense. — 1995. — V. 66, № 3–4. — P. 111–118.

8. Madacsy L., Yasar A., Tulassay T. et al. Relative nocturnal hypertension in children with insulin-dependent diabetes mellitus // Acta Paediatr. — 1994. — V. 83, № 4. — P. 414–417.

9. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы (пер. с английского). — М.: Мир, 1989. — 653 с.

10. Carole L. Marcus. Sleep-disordered Breathing in Children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — V. 164, № 1. — P. 16–30.

11. Звартай Н.Э., Свиричев Ю.В., Ротарь О.П. и соавт. Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипноэ во время сна // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 4.

12. Спивак Е.М. Синдром вегетативной дистонии в раннем и дошкольном детском возрасте. — Ярославль, 2003. — 120 с.

Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Балканская, Е.В. Увакина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Поливитамины и полиненасыщенные жирные кислоты в терапии гиперактивного расстройства с дефицитом внимания у детей

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая психоневрологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-04-09

Статья поступила: 27.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

74

В статье показана эффективность двух мультивитаминных препаратов у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Пациентам подгруппы сравнения данные препараты назначались в качестве монотерапии с целью коррекции нарушений когнитивных функций. Было проведено открытое контролируемое исследование, в которое были включены 70 пациентов. С использованием тестовых компьютерных систем проанализированы основные параметры когнитивных функций до и после 2-месячного курса лечения. Продемонстрировано достоверно значимое положительное влияние витаминов на изучаемые параметры.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, лечение, витамины.

Синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) приводит к недостаточности целого комплекса психологических особенностей детей, что негативно влияет на важнейшие области жизнедеятельности, включая социальные отношения, образование, семейную жизнь, профессиональные занятия, самостоятельность, следование социальным правилам, нормам и законам [1–6].

Этиология СДВГ окончательно не изучена. Семейные и близнецовые исследования показали высокую значимость генетического фактора в развитии СДВГ [7–10]: в настоящее время считается общепризнанной роль гена переносчика дофамина (DAT1) и гена рецептора D4 дофамина (DRD4); выявлено также участие полиморфизма генов SNAP-25, 5HT1B и рецептора D5 дофамина [6, 11–16]. Одним из важ-

L.M. Kuzenkova, L.S. Namazova-Baranova, S.V. Balkanskaya, E.V. Uvakina

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

Multivitamins and polyunsaturated fatty acids in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children

The article highlights efficiency of two multivitamin medications for children with concentration deficiency and hyperactivity syndrome, which were prescribed to the patients of the test group as a monotherapy to correct the cognitive dysfunction. There was an open-label controlled study, which included 70 patients. By means of the test computer systems, the researchers analyzed the key parameters of the cognitive functions before and after 2 month treatment. They also showed the positive impact of vitamins on the parameters under study.

Key words: concentration deficiency and hyperactivity syndrome, treatment, vitamins, children.

нейших механизмов развития СДВГ считается дисфункция нейромедиаторных систем, ответственных за регуляцию проведения нервных импульсов и соотношение процессов возбуждения и торможения [2, 3]. Обобщенные результаты современных исследований указывают на вовлечение в патогенетические механизмы СДВГ структур головного мозга: системы «ассоциативная кора — базальные ганглии — таламус — кора», отвечающей за внимание и организацию поведения, а также хвостатого ядра (относительное уменьшение размера) [17, 18]. Существенную роль в развитии СДВГ играют факторы, приводящие к микроструктурным повреждениям ЦНС, и, прежде всего, пре- и перинатальные патологические факторы [1, 2]. К семейным факторам, способствующим формированию проявлений СДВГ, относят низкое социальное положение семьи, неполный ее состав, наличие криминального окружения, тяжелые разногласия между родителями и различные подходы к воспитанию ребенка у отца и матери. Одним из важных факторов риска по нарушению когнитивного развития детей является несбалансированное питание, малообеспеченность витаминами и микроэлементами [19]. Наиболее подвержены риску развития дефицитарных состояний дети и подростки в критические периоды роста и развития, при активных занятиях учебной и спортивной деятельностью, тяжелых физических и нервно-психических нагрузках, инфекционных заболеваниях и в пе-

риод выздоровления, эндокринологических заболеваниях (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), применении лекарственных препаратов (некоторые противосудорожные вещества нарушают метаболизм витамина D) [19]. У детей, особенно раннего школьного возраста, отмечается функциональная незрелость механизмов саморегуляции и компенсации, в результате чего ребенок чувствует себя уставшим, или, наоборот, напряженным и нервным, что приводит к проблемам с успеваемостью и поведением, истощению адаптационных резервов.

Многие витамины обладают способностью оказывать выраженное влияние на функции различных звеньев нервной системы человека. Ряд витаминов: ретинол (витамин А), аскорбиновая кислота (витамин С), токоферол (витамин Е), пиридоксин (витамин В₆), фолиевая кислота, тиамин (витамин В₁) обладает нейропротекторным действием, а также осуществляет регуляцию антиоксидантного баланса центральной нервной системы. Аскорбиновая кислота (витамин С) имеет большое значение в синтезе гормонов, ответственных за устойчивость и адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды, способствует повышению сопротивляемости организма стрессу, активизации процессов мышления, используется организмом при производстве нейромедиаторов и нервных клеток. Тиамин (витамин В₁) активно участвует в проведении

На пользу здоровья,

**Multi
-tabs®**

в основе достижений

реклама

ВИТАМИНЫ ИНТЕЛЛЕКТА

🐟 **Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3** - комбинация полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и витаминов С и Е для поддержки детского интеллекта

🐟 Прием **Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3** способствует лучшей успеваемости, переносимости учебных нагрузок и снижению уровня стресса у детей.

🐟 Высокая концентрация активных компонентов **Омега-3** ПНЖК (83%) с приятным вкусом черной смородины и никакого запаха рыбьего жира



**Чтобы детишки отлично учились,
им нужны не только хорошие педагоги 😊**

Биологически активная добавка. Не является лекарственным средством.

Перед употреблением рекомендуется ознакомиться с этикеточной надписью и информационным вкладышем.

Св-во о гос. рег. №77.99.23.3.У.2433.4.07 от 11.04.2007 г. На правах рекламы.

нервного импульса и обмене ацетилхолина, пиридоксин (витамин В₆) — в биосинтезе важнейших нейромедиаторов (ГАМК, серотонин, катехоламины, дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин, глутаминовая кислота и др.); цианокобаламин (витамин В₁₂) — в образовании холина, метионина, ацетилхолина и миелина; фолиевая кислота (витамин В₉) — в синтезе макроэргов, метионина, пуриновых и пиримидиновых оснований, а также в обмене серотонина, глицина, глутаминовой кислоты и холина; рибофлавин (витамин В₂) — регулирует функцию центральной и периферической нервной системы; пантотеновая кислота (витамин В₅) необходима для синтеза гистамина и ацетилхолина; никотиновая кислота (витамин РР) — улучшает кровоснабжение головного мозга, вызывая расширение артериол и капилляров за счет влияния на высвобождение из тканей гистамина и брадикинина [21]. Важную роль в формировании когнитивных нарушений принадлежит также микронутриентам (йод, железо, цинк).

Особое значение в последние годы уделяется оптимальному соотношению в рационе полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Являясь важным структурным компонентом серого вещества, ПНЖК необходимы для нормального развития и работы головного мозга, а также правильного функционирования сетчатки, биологических мембран других органов и тканей. Достаточное содержание в пище ПНЖК Омега-3 во многом определяет умственные способности ребенка, правильное развитие мелкой моторики и моторно-зрительной координации. ПНЖК являются эссенциальными нутриентами. Из более 200 существующих в природе жирных кислот в тканях человека и животных обнаруживаются около 70, а практически значимое распространение имеют немногим более 20.

Дефицит ПНЖК может приводить к диспраксии или синдрому дискоординации. При этом нарушается координированная работа мелких мышц, вследствие чего дети испытывают трудности при письме, завязывании шнурков, застегивании пуговиц и т.д. Синдром дискоор-

динации чаще всего сочетается с СДВГ и дислалией. Прогностически неблагоприятно сочетание синдрома дискоординации и СДВГ, так как проблемы с обучением, социальной и психологической адаптацией переходят в подростковый и взрослый периоды жизни. В таких условиях чрезвычайно важным является выбор адекватного витаминно-минерального препарата.

К числу источников витаминов, минералов и ПНЖК Омега-3 относится предназначенная для детей пищевая биологическая активная добавка «Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3» и поливитаминно-минеральный комплекс «Мульти-табс Тинейджер», выпускаемые компанией «Ферросан А/С» (Дания). Сочетание в препарате Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с витаминами — антиоксидантами С и Е позволяет предотвратить повреждение активного компонента окислительными процессами и добиться его максимального усвоения.

На базе Научного центра здоровья детей РАМН выполнен ряд работ по исследованию состояния когнитивных функций у детей с использованием современных инструментальных методов психофизиологического обследования — тестовых компьютерных систем «Психомат» и «Ритмо-, Мнемо-, Бинатест», разработанных ВНИИ Медицинского приборостроения РАМН [22] и адаптированных к применению у детей специалистами НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН [23] (табл. 1). Тестовые компьютерные системы позволяют дифференцировать ведущие механизмы формирования когнитивных нарушений (нейродинамические нарушения, недостаточность организации, программирования и контроля психической деятельности), что имеет большое значение для выбора лечебно-коррекционной программы.

Целью исследования явилась оценка влияния поливитаминных комплексов «Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3»/«Мульти-табс Тинейджер» на когнитивные функции в комплексном лечении детей с синдромом СДВГ и коморбидными состояниями.

Таблица. Изучаемые психофизиологические параметры и когнитивные функции

Функция	Методика	Показатель
Память	Динамический мнемотест	Скорость воспроизведения светового образа по памяти, сек
Зрительное восприятие	Сложная сенсомоторная реакция на световой стимул	Латентное время, мсек
Уровень внимания	Корректирующая проба	Количество ошибок
Концентрация внимания	Корректирующая проба	Среднее время, мсек
Зрительно-моторная координация	Сложная сенсомоторная реакция на световой стимул	Скорость, моторное время, мсек
Максимальный темп моторной деятельности	Теппинг	Временной интервал между двигательными реакциями, мсек
Импульсивность	Реакция на движущийся объект	Точные реакции, %
Мышление	Бинатест	Эффективность перестройки стратегии выбора, % ошибок
Темп психической деятельности	Бинатест	Оперативность перестройки стратегии выбора, сек

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 70 детей в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом СДВГ. Из них 35 детей в возрасте 6–8 лет (группа I) в составе комплексной терапии СДВГ получали препарат «Мульти-табс Интелло Кидс с Омега-3» (основная подгруппа — 20 детей, подгруппа сравнения — 15 детей), и 35 детей в возрасте 11–17 лет (группа II) получали препарат «Мульти-табс Тинейджер» (основная подгруппа — 20 детей, подгруппа сравнения — 15 детей).

Все наблюдаемые дети находились на стационарном лечении в отделении психоневрологии с установленным диагнозом СДВГ, в том числе в сочетании с коморбидными состояниями (парасомнии, страхи, заикание, тики, головная боль напряжения, синдром вегетативной дистонии, церебрастенический синдром вследствие ОРВИ, ЧМТ). Клинический диагноз устанавливался на основе критериев по МКБ-10 и DSM-IV [24].

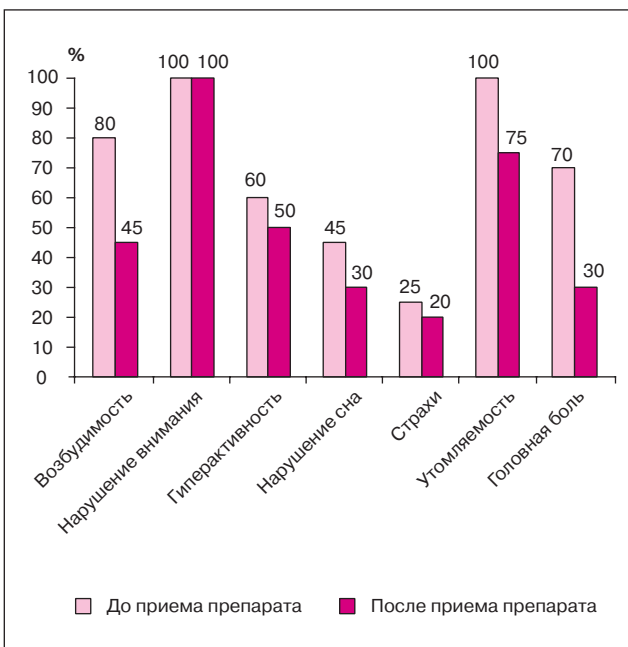
Продолжительность курса приема исследуемых препаратов составил 2 месяца. Прием препарата Мульти-табс Интелло КИДС с Омега 3 осуществлялся в дозе 3 капсулы в сутки во время приема пищи, препарата Мульти-табс Тинейджер — по 1 таблетке в день. Пациенты подгрупп сравнения витаминные препараты не получали.

Стандартный протокол обследования пациентов включал клинические и специальные методы обследования в динамике: клинический осмотр; электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) до начала курса приема поливитаминов; обследование на тестовой компьютерной системе «Психомат»; дефектологическое обследование пациентов.

Группа I. При обследовании 20 детей с СДВГ и 15 детей подгруппы сравнения отмечались особенности эмоциональных реакций, повышенная утомляемость и головная боль различной интенсивности, нарушение сна, поведения (рис. 1).

У пациентов основной подгруппы преобладали жалобы различного характера. На фоне приема витаминного препарата у большинства детей (более 50%) уменьшились возбудимость, частота и интенсивность головной

Рис. 1. Структура и частота жалоб обследованных пациентов группы I



77

боли, утомляемость. Также отмечалось улучшение сна. В группе сравнения в динамике жалобы не претерпели значимых изменений.

Сравнение средних значений результатов нейропсихологического тестирования в динамике через 1–2 мес показало достоверные изменения исследуемых психофизиологических функций. В основной подгруппе улучшилось зрительное восприятие (уменьшение латентного времени, сек) на 56,5% ($p < 0,03$), и увеличилась на 49,2% ($p < 0,04$) скорость зрительно-моторной координации (уменьшение моторного времени, сек) в сложных сенсомоторных реакциях на световой стимул; у пациентов подгруппы сравнения значимых изменений выявлено не было (рис. 2, 3). Также у пациентов основной

Рис. 2. Показатели психофизиологического обследования (зрительное восприятие) в динамике пациентов группы I

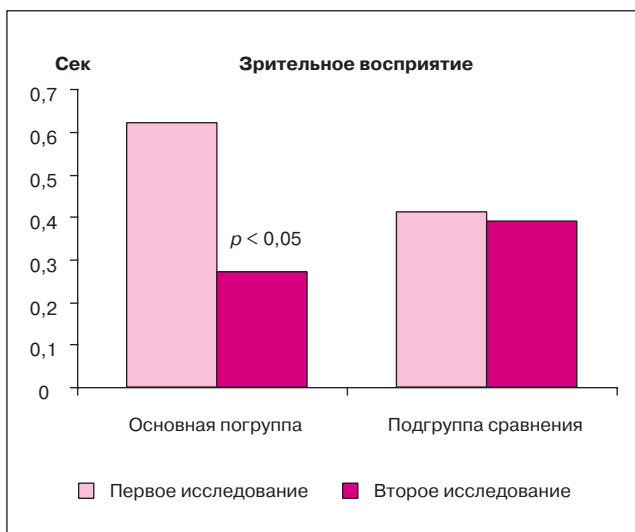


Рис. 3. Показатели психофизиологического обследования (скорость зрительно-моторной координации) в динамике пациентов группы I

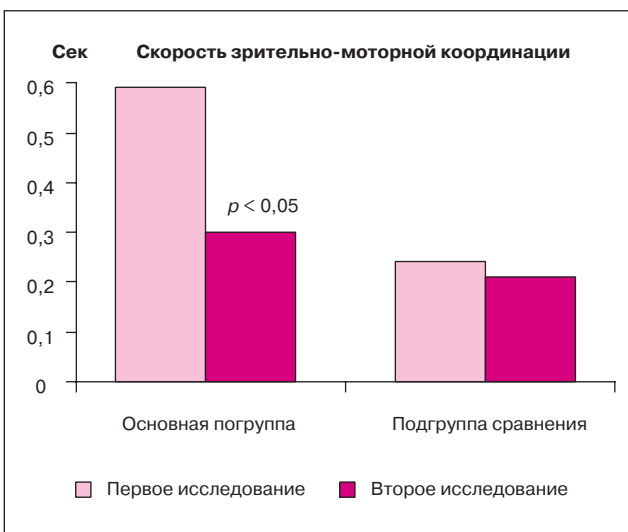


Рис. 4. Структура и частота жалоб обследованных пациентов группы II



подгруппы в среднем на 20% повысилась оперативность перестройки стратегии выбора и практически в 2 раза возросла точность ответов в реакциях на движущийся объект.

Группа II. При обследовании детей отмечались особенности эмоциональных реакций, повышенная утомляемость, головные боли, нарушения поведения и сна (рис. 4).

При первичном и повторном обследовании частота жалоб преобладала в подгруппе детей с СДВГ ($p < 0,05$). В подгруппе сравнения частота жалоб при первичном и повторном обследовании практически не различалась. В подгруппе детей с СДВГ после приема мультивитаминного препарата выявлено снижение частоты жа-

лоб, в основном отмечено уменьшение возбудимости ($p < 0,05$), утомляемости ($p < 0,03$). В подгруппе детей с СДВГ отмечено снижение частоты жалоб на повышенную возбудимость на 35% ($p < 0,05$), повышенную утомляемость — на 30% ($p < 0,03$), гиперактивность снизилась на 15%, частота страхов, головных болей и нарушений сна практически не изменилась.

При исследовании динамики параметров когнитивных функций в подгруппе сравнения не было выявлено достоверных различий исследуемых функций.

В подгруппе детей с СДВГ достоверно улучшились слуховое восприятие в сложных сенсомоторных реакциях на вербальный стимул (уменьшение латентного времени в сек) в основной группе на 29% ($p < 0,001$) (рис. 5) и точность ответов в реакциях на движущийся объект — на 22% ($p < 0,03$) (рис. 6). На 21% увеличилась скорость воспроизведения светового образа по памяти (зрительная образная память), на 14% — скорость зрительно-моторной координации в сложных сенсомоторных реакциях на вербальный стимул, и на 15% улучшилась оперативность перестройки стратегии выбора. В подгруппе сравнения положительной динамики не отмечено, и даже имело место снижение на 20% показателя скорости воспроизведения светового образа по памяти.

Тестирование и анализ когнитивных функций показали наличие у большинства детей с СДВГ (80% детей) особенностей эмоциональных реакций, повышенной утомляемости и жалоб на головную боль различной интенсивности, нарушения поведения и трудностей в выполнении возрастных тестов на познавательную деятельность.

По завершении курса приема мультивитаминных препаратов в обеих основных подгруппах было достигнуто существенное улучшение в психоэмоциональной сфере у всех пациентов, а нейродинамических параметров — у 60 и 56% детей, соответственно. Достоверно улучшились зрительное и слуховое восприятие, а также скорость зрительно-моторной координации в сложных

Рис. 5. Показатели психофизиологического обследования (слуховое восприятие) в динамике пациентов группы II

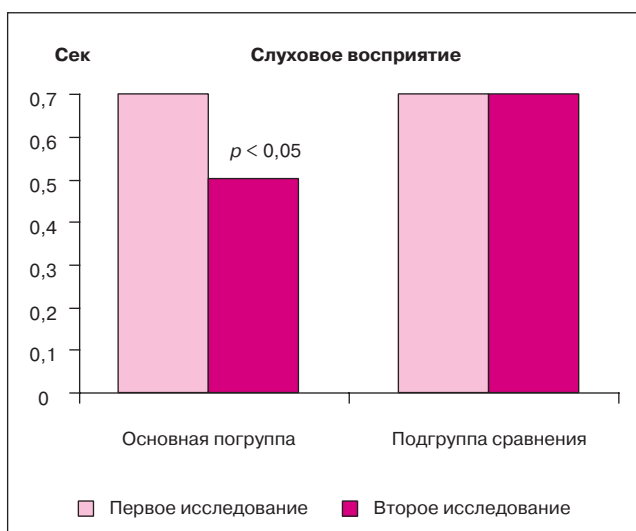
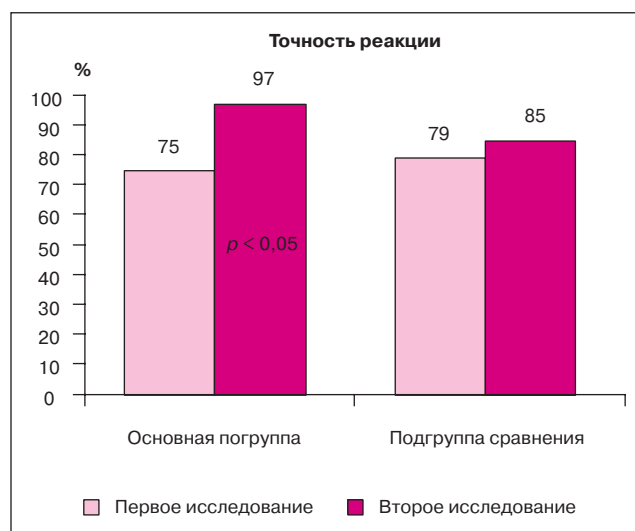


Рис. 6. Показатели психофизиологического обследования (точность реакции) в динамике пациентов группы II



сенсомоторных реакциях на световой стимул. Отмечена тенденция к увеличению точности ответов в реакциях на движущийся объект, повышению эффективности перестройки стратегии выбора и ускорению оперативности мыслительных процессов.

Таким образом, поливитаминные комплексы, обогащенные БАД с ПНЖК, улучшают перцептивные и координатор-

ные навыки детей. «Мульти-табс Интелло Кидс с Омега 3»/ «Мульти-табс Тинейджер», обладая нейропротекторным действием, способствуют коррекции нарушений внимания, мелкой моторики и зрительно-моторной координации у детей и могут быть рекомендованы к использованию в комплексном лечении пациентов с СДВГ и коморбидными состояниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян Л.О., Заводенко Н.Н., Успенская Т.Ю. Синдром дефицита внимания у детей // Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — Санкт-Петербург. — 1993. — № 3. — С. 74–90.
2. Заводенко Н.Н., Петрухин А.С., Семенов П.А. и др. Лечение гиперактивности с дефицитом внимания у детей: оценка эффективности различных методов фармакотерапии // Московский медицинский журнал. — 1998. — С. 19–23.
3. Белоусова Е.Д., Никанорова М.Ю. Синдром дефицита внимания/гиперактивности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 3. — С. 39–42.
4. Тамбиев А.Э., Медведев С.Д., Литвиненко О.В. Синдром дефицита внимания у детей младшего школьного возраста (обзор) // Валеология. — 2000. — № 1. — С. 30–38.
5. Наговицина О.Р., Левитина Е.В. Неврологический аспект клиники, патофизиологии и дефицита внимания // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 2. — С. 17.
6. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood 3rd edition. — 2009. — Mac Keith Press. — P. 922–932.
7. Ashghari V., Sanyal S., Buchwaldt S. et al. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants // J. Neurochem. — 1995. — V. 65. — P. 1157–1165.
8. Shastri B.S. Molecular genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an update // Neurochem. Int. — 2004. — V. 44, № 7. — P. 469–474.
9. Bakker S.C., van der Meulen E.M., Buitelaar J.K. et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — V. 72. — P. 1251–1260.
10. Bhaduri N., Das M., Sinha S. et al. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphisms with attention deficit hyperactivity disorder in Indian population // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2006. — V. 141, № 1. — P. 61–66.
11. Thapar A., Holmes J., Poulton K. et al. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity // Br. J. Psychiatry. — 1999. — V. 174. — P. 105–111.
12. Cook E.H., Stein M.A., Krasowski M.D. et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — V. 56. — P. 993–998.
13. Faraone S.V., Doyle A.E., Mick E. et al. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder // Am. J. Psychiatry. — 2001. — V. 158. — P. 1052–1057.
14. Kahn R., Khoury J., Nichols W. et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors // J. Pediatr. — 2003. — V. 143. — P. 104–110.
15. Manor I., Corbex M., Eisenberg J. et al. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA) // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2004. — V. 127, № 1. — P. 73–77.
16. Manor I., Tyano S., Eisenberg J. et al. The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA) // Molec. Psychiatr. — 2002. — V. 7. — P. 790–794.
17. Nelson K., Levinton A. Brain abnormality linked to ADHD // Am. J. Dis. Child. — 1999. — V. 145. — P. 1325–1331.
18. Zametkin A., Nordahl T., Gross M. et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset // New Eng. J. Med. — 1990. — V. 323. — P. 1361–1366.
19. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А. Значение микронутриентов в улучшении состояния здоровья критических групп населения // Здоровье населения и среда обитания: Информационный бюллетень. — Т. 9, № 19. — С. 7–9.
20. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Яковенко Е.А. и др. Нейромультивит при синдроме нарушения внимания с гиперактивностью у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — № 5. — С. 56–58.
21. Подколотин А.А., Гуревич К.Г. Действие биологически активных веществ в малых дозах. — М.: КМК, 2002. — 170 с.
22. Комплексная оценка познавательных функций детей школьного возраста тестовыми компьютерными системами «Ритм-тест», «Мнемотест», «Бинатест» // Методические рекомендации №11 Комитета здравоохранения Правительства Москвы. — М., 1997. — 22 с.
23. Маслова О.И., Дзюба С.В., Немковский И.Б. и др. Новые технологии оценки состояния познавательной сферы детей // Физиология роста и развития детей и подростков / Под. ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — 650 с.
24. Международная классификация болезней (МКБ-10) // Издание ВОЗ. — СПб., 1994. — 697 с.

М.Ф. Абрамова¹, Н.С. Шурупова²

¹ Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Ультразвуковое дуплексное сканирование и клинические особенности экстракраниальных аномалий внутренних сонных артерий у детей

Контактная информация:

Абрамова Марина Федоровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8 (495) 510-71-48, e-mail: epineuro@yandex.ru, de_mar@bk.ru

Статья поступила: 18.03.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

На основании обследования 3380 детей проведено изучение ультразвуковых параметров дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов с аномалиями строения и хода. Представлены клинические особенности патологических деформаций внутренних сонных артерий у детей. Выявлено преобладание гемодинамически значимых аномалий брахиоцефальных артерий у лиц мужского пола (у 85% пациентов). Нами предлагается модифицированная классификация патологических извитостей внутренних сонных артерий у детей [1–7].

Ключевые слова: ультразвуковое дуплексное сканирование, аномалии брахиоцефальных артерий, цереброваскулярная патология.

Исследованию цереброваскулярной патологии у пациентов старшего возраста посвящено значительное число научных и практических работ, тогда как изучение данной патологии у детей, представлено единичными исследованиями [1–5].

Современным диагностическим, неинвазивным, информативным методом выявления аномалий строения

экстракраниальных (брахиоцефальных) сосудов является ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС).

Методом УЗДС проводятся визуализация сосудов в серошкальном изображении (В-режим), доплерография с регистрацией кровотока (Д-режим), а также в режиме цветного доплеровского картирования и энергетического доплеровского режима [1–4].

M.F. Abramova¹, N.S. Shurupova²

¹ N.I. Pirogov Russian State Medical University, Ministry of the Public Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow

² Morosov Children's City Clinical Hospital, Moscow

Ultrasonic duplex scanning and clinical peculiarities of the extracranial abnormalities of the internal carotid arteris in children

The analysis of 3380 cases laid the ground for describing the ultrasonic parameters of duplex scanning of brachiocephalic vessels in children suffering from various body and walking abnormalities. Clinical peculiarities of pathological deformations of the internal carotid artery at children are revealed. Prevalence of hemodynamically significant abnormalities of brachiocephalic vessels at males (85 percents of patients) is revealed. We offer modified classification of pathological tortuosities of the internal carotid artery at children [1–7].

Key words: ultrasonic duplex scanning, brachiocephalic artery anomalies, cerebrovascular disease.

Патологическими аномалиями брахицефальных артерий считаются деформации с нарушением тока крови и симптомами острой или хронической недостаточности кровообращения в соответствующем сосудистом бассейне.

Классификации патологических деформаций внутренних сонных артерий (ВСА) у взрослых пациентов различаются по терминологии, определению формы и гемодинамической значимости [1].

Предложены классификации патологических деформаций: ангиографическая (соотношение ВСА к фарингеальной стенке при аденотомиях, тонзиллэктомиях и т.д.); по значениям углов перегибов ВСА, по нарушениям геометрии ходов артерий, с выделением критериев гемодинамической значимости по данным ультразвукового дуплексного сканирования [3, 4, 6–9].

Выделены основные виды патологических деформаций: S-, C-образные извитости (девиации, удлинения), петлеобразование (койлинги), перегибы (кинкинги) [1–7].

Цель работы: изучение и разработка клинических и ультразвуковых параметров дуплексного сканирования при аномалиях внутренних сонных артерий у детей.

Дуплексное сканирование брахицефальных артерий (БЦА) проводилось на ультразвуковом приборе «MEGAS» фирмы «Esaote» (Италия) линейным датчиком 10 мм с частотой 5 МГц в детской неврологической поликлинике при Морозовской детской городской клинической больнице г. Москвы.

Осмотрено 3380 детей, из них у 2200 детей (65%) выявлены различные аномалии строения и хода брахицефальных сосудов. Пациенты были обследованы неоднократно в период с 2001–2008 годы.

Учитывая отсутствие обобщенных результатов и на основании собственных наблюдений, нами предлагается модифицированная классификация патологических извитостей внутренних сонных артерий у детей [1–7].

1. По геометрии хода.
 - 1.1. Петлеобразование (койлинг, coiling): петлеобразные и спиралеобразные извитости.
 - 1.2. Перегибы (кинкинг, kinking): под острым углом, под тупым углом.

1.3. Извитости с плавным, волнообразным ходом (tortuosity).

1.4. C-образные без перегибов и углов.

1.5. S-образные с острыми углами, S-образные с тупыми углами.

2. По локализации.

2.1. Проксимальный сегмент ВСА.

2.2. Центральный сегмент ВСА.

2.3. Дистальный сегмент ВСА.

3. Классификация извитостей сонных артерий по гемодинамической значимости деформаций.

3.1. Гемодинамически значимые.

3.2. Гемодинамически незначимые.

Ниже приводятся данные (2008) ультразвукового дуплексного исследования экстракраниальных сосудов у 647 (100%) детей в возрасте от 3 до 18 лет (мальчиков — 518, девочек — 129). Дети распределены по группам:

1-я группа — 226 детей (35 %) относительно здоровых (без аномалий строения экстракраниальных сосудов);

2-я группа — 421 (65 %) пациент (330 мальчиков, 91 девочка) с аномалиями брахицефальных сосудов.

Кроме деформаций внутренних сонных артерий, у 113 детей выявлены также другие сосудистые аномалии: гипоплазии позвоночных, внутренних сонных (ВСА), общих сонных артерий (табл. 1).

На представленных рисунках 1, 2 различных аномалий брахицефальных сосудов у детей выявляется преобладание патологических аномалий внутренней сонной артерии в виде гипоплазии, а также C-, S-образных деформаций. Сосудистые аномалии наиболее часто встречаются у мальчиков в возрасте 9–16 лет.

При обследовании детей с аномалиями брахицефальных сосудов выявлены определенные особенности клинической картины при различных сосудистых аномалиях.

При деформациях внутренней сонной артерии по типу C-образных в клинической картине преобладали головные боли в височной области сжимающего характера, возникающие после перегрузок в школе (головные боли напряжения).

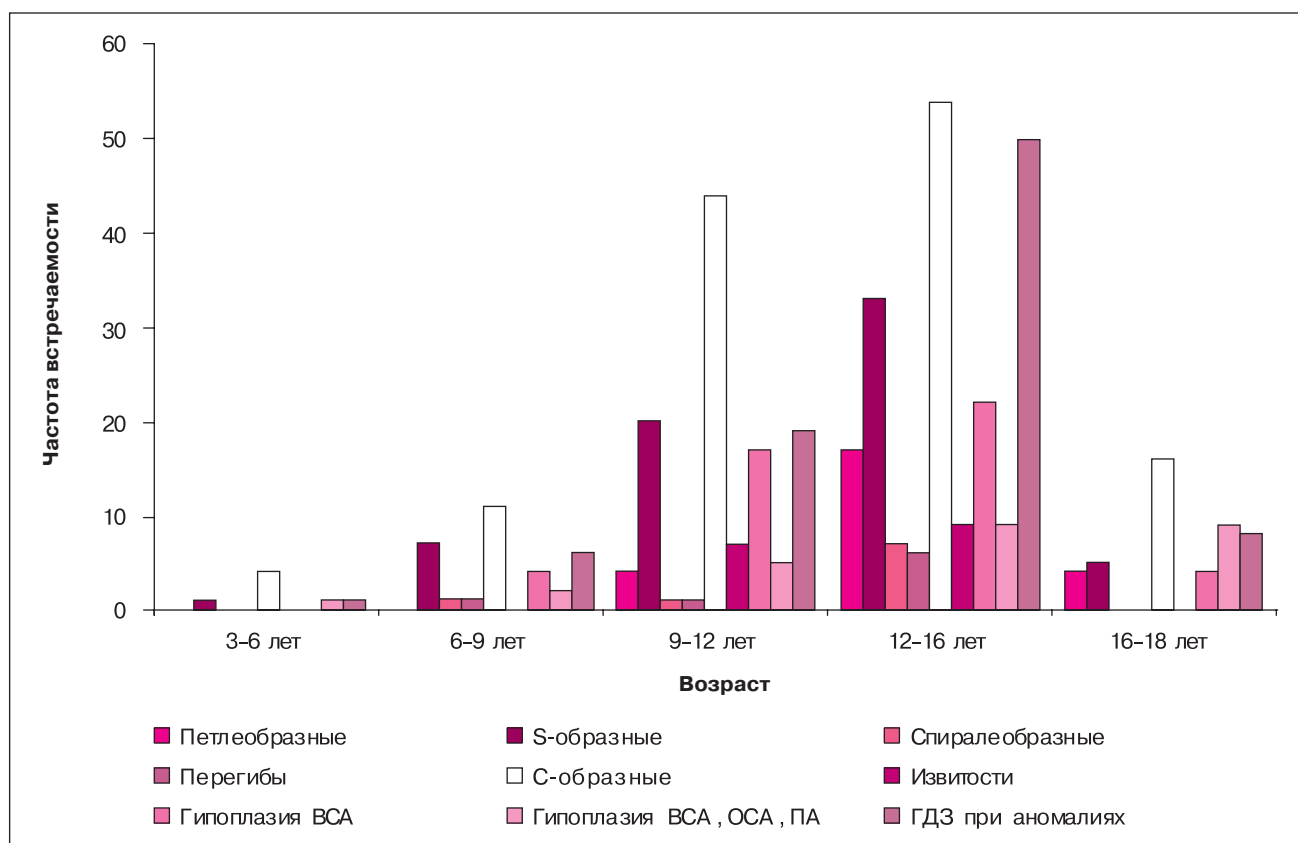
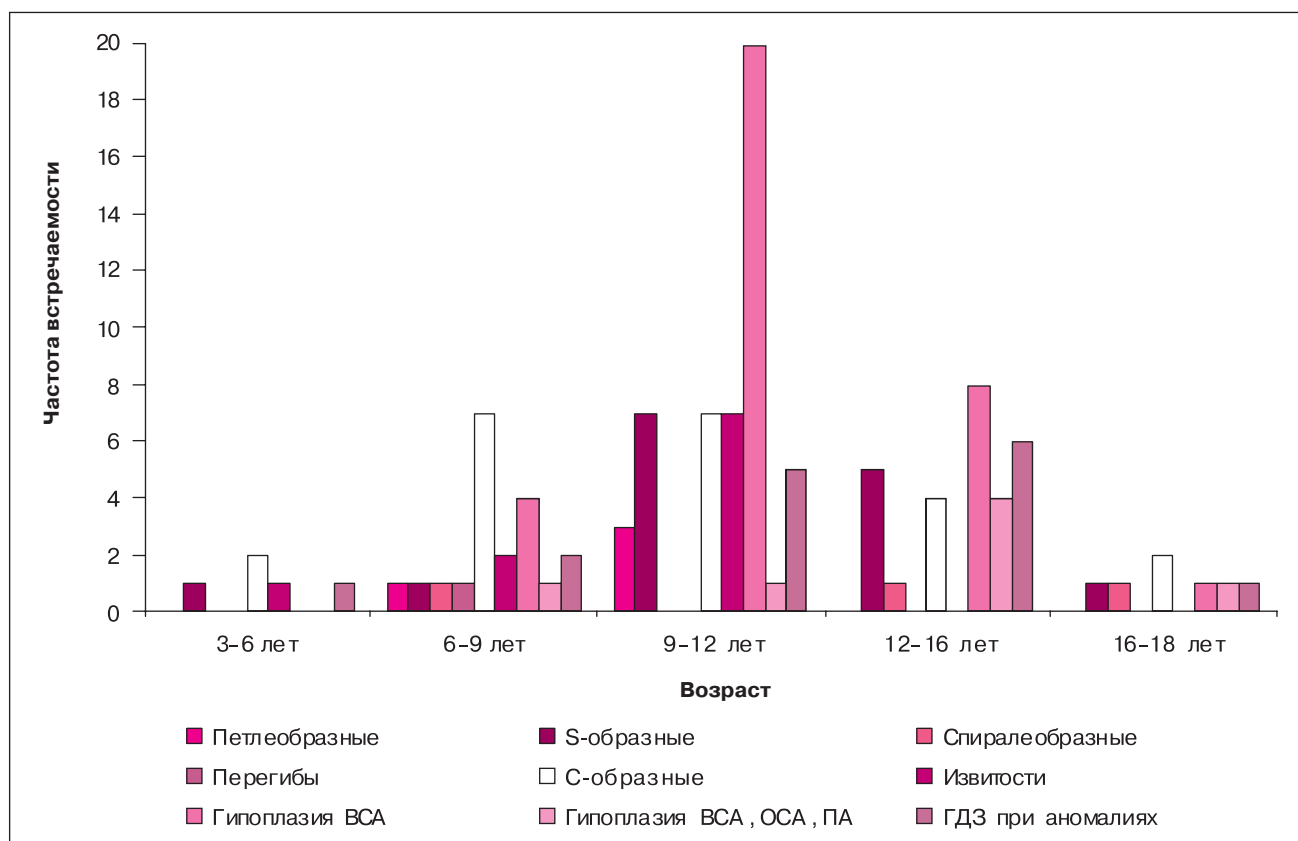
Клинические проявления с S-образными деформациями ВСА представлены головными болями, сжимающего

Таблица 1. Распределение больных по возрасту, полу, форме аномалий внутренней сонной артерий на экстракраниальном уровне

Аномалии ВСА	Возраст больных, годы										Количество пациентов (%)
	3–6		6–9		9–12		12–16		16–18		
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
П-петлеобразные	0	0	0	1	4	3	17	0	4	0	29 (6,89%)
S-образные	1	1	7	1	20	7	33	5	5	1	81 (19,24%)
Спиралеобразные	0	0	1	1	1	0	7	1	0	1	12 (2,85%)
Перегибы	0	0	1	1	1	0	6	0	0	0	9 (2,14%)
C-образные	4	2	11	7	44	7	54	4	16	2	151 (35,87%)
Извитости	0	1	0	2	7	7	9	0	0	0	26 (6,17%)
Гипоплазия ВСА, ОСА	0	0	4	4	17	20	22	8	4	1	80 (19%)
Гипоплазии ВСА, ОСА, ПА	1	0	2	1	5	1	9	4	9	1	33 (7,84%)
ГДЗ при аномалиях	1	1	6	2	19	5	50	6	8	1	99 (23,52%)
ГДН при аномалиях	5	3	20	15	80	40	107	16	31	5	322 (76,48%)
Всего с аномалиями ВСА	6	4	26	17	99	45	157	22	39	6	421 (100%)

Примечание.

ВСА — внутренние сонные артерии; ОСА — общие сонные артерии; ПА — гипоплазии позвоночных; ГДЗ — гемодинамически значимые деформации; ГДН — гемодинамически незначимые деформации.

Рис. 1. Аномалии брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне (мальчики 3–18 лет)**Рис. 2.** Аномалии брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне (девочки 3–18 лет)

Примечание к рис. 1, 2.

ВСА — внутренние сонные артерии; ОСА — общие сонные артерии; ПА — гипоплазии позвоночных; ГДЗ — гемодинамически значимые деформации; ГДН — гемодинамически незначимые деформации.

характера, головокружениями несистемного характера, онемениями лица, синкопальными состояниями. Клиническая картина сосудистых нарушений более выражена при S-образных деформациях ВСА с острыми углами.

Дети с петлеобразными деформациями внутренних сонных артерий предъявляли жалобы на головокружения несистемного характера, головные боли давящего или пульсирующего характера, гипестезию конечностей и лица, зрительные и речевые нарушения.

Таким образом, данный вид аномалий ВСА, представлен симптомами острой и хронической цереброваскулярной недостаточности, но не редко (у 24% пациентов) встречалось бессимптомное течение, а выявленные деформации были «случайной находкой» при проведении ультразвукового дуплексного сканирования.

У пациентов с деформациями внутренней сонной артерии по типу спиралеобразных преобладали жалобы на головную боль пульсирующего или давящего характера, с локализацией в лобной и височной областях. Также в большинстве случаев отмечались приступы сердцебиения [7].

При извитостях ВСА отмечались головные боли в лобно-височной области сжимающего характера.

При перегибах внутренней сонной артерии, головные боли локализовались преимущественно в височной области, без определенной характеристики. Клиника представлена выраженными симптомами цереброваскулярной недостаточности, при формировании стеноза соответствующей артерии возможно развитие нарушений ишемического характера (вплоть до инсульта).

При гипоплазиях брахиоцефальных артерий клинические проявления цереброваскулярной недостаточности наиболее выражены: головные боли напряжения, синкопальные и судорожные состояния, дроп-атаки, головокружения, выраженная утомляемость, истощаемость, снижение памяти и работоспособности. В анамнезе обследуемых пациентов отмечены транзиторные ишемические атаки у двух детей, у 1 ребенка — ишемический инсульт; при УЗДС выявлена сочетанная патология экстракраниального отдела ВСА (гипоплазия) и аномалии строения интракраниальных отделов каротидного бассейна: трифуркация передней и средней мозговых артерий.

Таким образом, наиболее выраженная клиническая симптоматика у детей отмечалась при сочетанных гипоплазиях брахиоцефальных артерий, а также патологических деформациях экстракраниального отдела внутренней сонной артерии: петле-, S- и спиралеобразных.

Локальный перепад линейной скорости кровотока, возникающий в трех местах деформированной артерии («до», «в месте деформации», «после» деформации) про-

исходит за счет изменения скоростных и спектральных параметров, характерных для любого стенотического процесса.

Определение локальных гемодинамически значимых извитостей внутренних сонных артерий (экстракраниально) у детей, сопоставимо с аналогичными результатами у взрослых пациентов [1–4, 10].

Выявлено преобладание гемодинамически значимых аномалий брахиоцефальных артерий у лиц мужского пола (у 85% мальчиков).

По результатам проведенных исследований выявлены особенности различных аномалий строения внутренних сонных артерий у детей. С-образная извитость ВСА имеет «плавный» ход без перегибов, как правило, без нарушения гемодинамики с преимущественно дистальной локализацией (перед входом в полость черепа). В устье ВСА на уровне первого сегмента (проксимально) деформация, образующая угол к общей сонной артерии до 90 градусов, визуализируется в виде «подковы», редко имеет уменьшение диаметра и является гемодинамически значимой, у детей диагностируется с первого года жизни. Нами предложен для подобной деформации термин «перегиб». При локализации процесса в центральном и дистальном сегментах ВСА в области перегиба может определяться зона сужения диаметра с последующим «постстенотическим» расширением. Петлеобразование ВСА у детей, наиболее часто встречается на уровне центрального и дистального сегментов. Это гемодинамически значимая патологическая деформация ВСА.

Визуализация сложной деформации внутренней сонной артерии по типу S-образной (с двумя перегибами и острыми углами при высокой локализации и короткой шее) затруднена и не позволяет определить скоростные и спектральные характеристики кровотока на дистальном сегменте ВСА. В этом случае гемодинамическую значимость патологии возможно определять по «виду» геометрии хода сосуда, учитывая наличие острых углов и «намотки артерии» [9, 11].

Методика ультразвукового исследования гемодинамики экстракраниальных сосудов позволяет проводить скрининговые обследования детей для выявления цереброваскулярной патологии на ранних этапах, проводить наблюдение и профилактику осложнений сосудистых аномалий. Бессимптомные, гемодинамически значимые аномалии внутренних сонных артерий у детей, «случайно» обнаруженные при ультразвуковом дуплексном сканировании магистральных артерий шеи, требуют пристального внимания педиатров и неврологов из-за возможности развития церебральных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний ветвей дуги аорты и периферических сосудов. — М., 2000. — С.27–31.
2. Казанчян П.О., Попов В.А., Гапонова Е.Н. и др. Диагностика и лечение патологической извитости сонных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2001. — Т. 7, № 2. — С. 93–103.
3. Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. В.П. Куликова. Руководство для врачей. — 2007. — С. 203–205, 228, 230, 238–242.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. — М., 2003. — С. 38, 182, 237–239.
5. Лобов М.А., Тараканова Т.Ю. Скрининг дисплазий прецеребральных сосудов у детей // *Патология сосудов головы и шеи у детей и подростков*. — М., 2003. — С. 12.
6. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. — М., 2004. — С. 196–214.
7. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е.В. Шмидта. — М., 1975. — С. 389–390, 397.
8. Pfeiffer J., Ridder G.J. A Clinical Classification System for Aberrant Internal Carotid Arteries // *Laryngoscope*. — 2008. — V. 118, № 11. — P. 1931–1936.
9. Togay-Isikay C., Kim J., Bettman K. et al. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity // *Acta neurol. Belg.* — 2005. — V. 105, № 92. — P. 68–72.
10. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. — Минск, 2006.
11. Pellegrino L., Principe Vairo F. Dolicho-arteriopathies (kinking, coiling, tortuosity) of the carotid arteries: study by color doppler ultrasonography // *Minerva Cardioangiol.* — 1998. — V. 46, № 3. — P. 69–76.

Е.Н. Басаргина, А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова, М.И. Баканов, А.П. Иванов, О.О. Куприянова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Состояние матриксных металлопротеиназ и их роль в формировании хронической сердечной недостаточности у детей с дилатационной кардиомиопатией

Контактная информация:

Бершова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-03-41

Статья поступила: 14.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

84

Статья посвящена важному разделу детской кардиологии — дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), интерес к которой в последнее время значительно возрос. Это связано с распространенностью данного заболевания, возможностью его прогрессирования и склонностью к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Результатом прогресса в области изучения процессов формирования и развития ХСН при ДКМП являются исследования состояния внеклеточного матрикса (ВМ), которое определяется активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИММП). В работе изложены комплексные клиничко-биохимические исследования сывороточного содержания ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИММП-1 у детей с ДКМП на различных стадиях течения болезни. Определение концентрации ММП и их ингибитора проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). На основании результатов морфофункциональных исследований и данных биохимических анализов установлена значимость изменения изомерного состава ВМ в нарушении систолической и диастолической функции, а также в ремоделировании сердца у таких детей.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, внеклеточной матрикс, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Ye.N. Basargina, A.G. Gasanov, T.V. Bershova, M.I. Bakanov, A.P. Ivanov, O.O. Kupriyanova

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

State of the matrix metalloproteinases and their role in formation of the chronic heart failure in children with dilated cardiomyopathy

The article is devoted to an important section of the pediatric cardiology — dilated cardiomyopathy (DCMP). This is largely due to the spread of the given disease, its possible progress and tendency to the formation of the chronic heart failure (CHF). The progress in the research of the DCMP-accompanied CHF formation and development processes is the studies of the extracellular matrix status (EM), which is defined by the activity of the matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMMP). This article describes the complex clinical and biochemical studies of the serum MMP-1, MMP-2, MMP-9 and TIMMP-1 levels in children with DCMP at different stages of the illness course. MMP and their inhibitor concentration were defined by means of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Based on the results from the morphofunctional studies and data of the biochemical analyses, the authors determined the importance of changes in the isomeric EM composition pertaining to the disturbances of the systolic and diastolic functions, as well as in heart remodeling for such children.

Key words: chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, extracellular matrix, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of the matrix metalloproteinases.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является наиболее распространенной формой кардиомиопатий у детей и встречается в большинстве стран мира в любом возрасте [1, 2]. Точная частота распространения ДКМП у детей не установлена. По данным литературы, заболеваемость ДКМП встречается от 3 до 10 случаев на 100 000 человек в год и ее удельный вес в структуре кардиомиопатий у детей составляет 45–69% [3, 4]. ДКМП является одной из наиболее коварных форм патологии миокарда, сопряженной с высоким летальным исходом. Однолетняя выживаемость при ДКМП составляет 70–95%, пятилетняя — 36–54%, что обусловлено развитием рефрактерной к терапии застойной сердечной недостаточности. Несмотря на то, что прогноз болезни очень серьезный, в литературе имеются сообщения о значительном улучшении клинического состояния больных на фоне проводимой терапии [5].

Клиническая картина ДКМП вариабельна и зависит от ряда факторов, к числу которых относится развитие интерстициального фиброза во внеклеточном матриксе (ВМ) миокарда. В связи с этим особое значение приобретает исследование маркеров фиброобразования миокарда. Среди прочих большое внимание уделяется матриксным металлопротеиназам (ММП) и их тканевым ингибиторам (ТИММП). ММП являются единственными из известных протеиназ, способных осуществлять деградацию коллагенов I и III типов, которые составляют основу внеклеточного матрикса сердца [6]. Однако, работы, касающиеся изучения ММП и их ингибитора при ДКМП, немногочисленны. В литературе приводятся результаты исследований, посвященных лишь изучению влияния отдельных ММП и тканевых ингибиторов (ТИММП) на изменение структуры ВМ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у взрослых пациентов, а также данные экспериментальных исследований [7, 8].

Целью настоящего исследования стало изучение содержания ММП-1, ММП-2, ММП-9 и их ингибитора ТИММП-1 в сыворотке крови у детей с дилатационной кардиомиопатией и определение их роли в формировании ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 34 ребенка с ДКМП в возрасте от 4-х мес до 16 лет, референтную группу составили 18 детей того же возраста. Всех больных объединяло наличие на момент исследования ХСН. Недостаточность кровообращения (НК) оценивали в соответствии с классификацией ХСН и острой сердечной недостаточности (2002). Согласно указанной классификации, при I стадии НК выявлялась бессимптомная дисфункция левого желудочка. При IIA стадии — адаптивное ремоделирование сердца и сосудов, при IIB стадии — дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов, а III стадия характеризовалась необратимыми изменениями органов на фоне выраженных изменений гемодинамики. В зависимости от стадии НК больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 22 ребенка с НК I–IIA стадией, во вторую 12 больных с НК IIB–III стадией. Клиническое обследование больных включало изучение анамнестических данных, объективный осмотр, проведение общеклинических и специальных лабораторно-инструментальных исследований — электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиограммы (ЭхоКГ), суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ), рентгенографии и при необходимости компьютерной томографии органов грудной клетки.

Регистрацию ЭКГ проводили в 12 общепринятых отведениях на 6-ти канальном электрокардиографе «Megacart» фирмы «Siemens» (Швеция). Суточное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью холтеровского монитора «Medilog Optima» фирмы Oxford medical (Великобритания). ЭхоКГ исследования проводили с использованием ультразвуковых диагностических приборов «SSD-80» фирмы «Aloka» (Япония). С помощью ЭхоКГ определяли толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп) и задней стенки левого желудочка (Тзслж), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размеры (КСР) левого желудочка, диаметр правого желудочка (ДПЖ), диаметр левого (ДЛП) и правого (ДПП) предсердия, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) левого желудочка, ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ). О диастолической функции левого желудочка судили на основании данных скорости трансмитрального кровотока во время раннего диастолического наполнения левого желудочка (V_1), скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий (V_2), соотношения скоростей (V_1/V_2) и времени изоволюмического расслабления (T_{ivr}) левого желудочка. С помощью доплерэхокардиографического исследования определяли наличие митральной и трикуспидальной регургитации.

Содержание ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИММП-1 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-наборов фирм «R&D» и «BIOSOURCE» (Англия и Бельгия). Измерение результатов ИФА проводили на микропланшетном ридере «Anthos-2020» (Австрия). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программы «Statistica 6».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая симптоматика ХСН у детей при ДКМП, главным образом, была обусловлена тяжестью нарушения кровообращения и выражалась бледностью кожных покровов, цианозом, одышкой, расширением границ сердца, глухостью сердечных тонов и тахикардией. Утяжеление декомпенсации сердца сопровождалось увеличением печени и периферическими отеками. При прогрессирующем или непрерывно рецидивирующем течении процесса отмечалось нарастание отеков нижних конечностей, появлялся асцит.

При эхокардиографическом исследовании у больных с ДКМП отмечалось резкое расширение полостей сердца, особенно левого желудочка (табл. 1). При этом у больных с НК I–IIA стадии КДР и КСР левого желудочка были значительно увеличены и составили в среднем $138,2 \pm 4,9$ и $158,9 \pm 8,4\%$ от возрастных величин, соответственно. КДО увеличен при НК I–IIA стадии в 2,8 раза, а при НК IIB–III стадии — в 3,6 раза. КСО у пациентов НК I–IIA составил в среднем $396,1 \pm 33,2\%$, а у детей с НК IIB–III стадией — $530,8 \pm 36,45\%$ от возрастных величин. Отмеченное у детей с ДКМП более выраженное расширение полости левого желудочка в систолу, чем в период диастолы, указывает на значительное нарушение сократительной способности миокарда. Подтверждением этому было выявленное у всех обследованных нами больных снижение фракции выброса левого желудочка, которое составило в среднем $0,46 \pm 0,02$ у детей с НК I–IIA стадией и $0,34 \pm 0,02$ — у больных с НК IIB–III стадией. Характерное для ДКМП нарушение систолической функции мио-

Таблица 1. Основные эхокардиографические параметры у детей с дилатационной кардиомиопатией (в % от должных величин)

Эхокардиографические параметры левого желудочка	НК I–IIA стадии $M \pm m$	НК II–III стадии $M \pm m$
КДР	138,2 ± 4,9	156,1 ± 8,17
КСР	158,9 ± 8,4	209,1 ± 12,6
КДО	262,7 ± 21,0	280,2 ± 18,32
КСО	396,1 ± 33,2	530,8 ± 36,45

Примечание.

НК — недостаточность кровообращения; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем.

карда сопровождалось изменением диастолы, что отражалось в значительном удлинении времени изоволюмического расслабления левого желудочка (T_{ivr}), которое составило в среднем $0,046 \pm 0,002$ сек у больных с НК I–IIA стадией и $0,041 \pm 0,002$ сек у больных с НК IIБ–III стадией. Отмечается также увеличение полосей левого предсердия и правого желудочка, особенно выраженное у больных с НК IIБ–III стадией, что указывает на наличие застоя в малом круге кровообращения. Исследование в доплеровском режиме позволило выявить значительную митральную и трикуспидальную регургитацию у всех обследованных больных. Вероятно, у данной категории пациентов регургитация является следствием расширения камер сердца и умеренного фибрирования сердечных клапанов. Отмечены характерные для ДКМП эхокардиографические признаки изменений митрального клапана в форме «рыбьего зева», что свидетельствует об уменьшении степени раскрытия створок и недостаточности указанных клапанов. При анализе электрокардиограммы и суточного мониторинга ЭКГ у детей с ДКМП выявлены признаки гипертрофии миокарда предсердий и желудочков (чаще левого), синусовая тахикардия (78%), аритмия (64%), нарушение проводимости (61%), нарушение процессов реполяризации (88%), депрессия сегмента ST (39%). На рентгенограмме грудной клетки отмечались усиление легочного рисунка за счет венозного полнокровия и уве-

личение кардиоторакального индекса более чем на 60%. Форма сердца чаще была шаровидной.

Таким образом, клинические обследования больных с ХСН при ДКМП показали, что изменения морфологических и функциональных параметров сердца зависят от стадии НК и наиболее выражены у пациентов с НК IIБ–III стадией.

Выявленные с помощью инструментальных исследований изменения со стороны сердца у пациентов с ДКМП сопровождались значительными нарушениями концентрации ММП и их тканевого ингибитора. Результаты наших исследований, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что нарушения баланса между ММП и ТИММП-1 зависят от стадии НК.

У больных с НК I–НК IIA стадией обращает внимание достоверное ($p < 0,001$) повышение содержания ММП-1, являющегося основным ферментом, осуществляющим денатурацию коллагенов ВМ. Его наивысшая концентрация у этих больных была в 4 раза выше, чем в референтной группе и составила $9,43 \pm 0,49$ нг/мл. Изменения содержания ТИММП-1 у этих пациентов характеризуются обратным направлением относительно концентрации ММП-1 и составляют $171,84 \pm 19,56$ нг/мл, что достоверно ниже референтных значений. У всех пациентов выявлены достоверные повышения уровня ММП-2 и ММП-9 по сравнению с данными референтной группы. Изменения в содержании изучаемых ферментов сочета-

Таблица 2. Показатели содержания матричных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора-1 в сыворотке крови при дилатационной кардиомиопатии у детей

Биохимические показатели	Референтная группа ($n = 16$)	НК I–II стадии ($n = 22$)	НК IIБ–III стадии ($n = 12$)
ММП-1, нг/мл	$2,44 \pm 0,21$	$9,43 \pm 0,49^*$	$1,73 \pm 0,08^* \text{ **}$
ТИММП-1, нг/мл	$273,18 \pm 19,4$	$171,84 \pm 19,56^*$	$452,67 \pm 21,79^* \text{ **}$
ММП-2, нг/мл	$234,34 \pm 15,5$	$521,94 \pm 26,16^*$	$642,27 \pm 31,29^*$
ММП-9, нг/мл	$389,6 \pm 30,5$	$664,73 \pm 28,34^*$	$697,38 \pm 30,47^*$

Примечание.

НК — недостаточность кровообращения; ММП — матричная металлопротеиназа; ТИММП — тканевой ингибитор ММП;

* — достоверность различия показателей по сравнению с референтной группой.

** — достоверность различия показателей в подгруппах.

лись с увеличением полостей сердца, особенно левого желудочка. Эти данные позволяют предположить, что нарушение баланса сывороточной концентрации ММП и ТИММП-1 отражает их участие в дилатации левого желудочка, а также в нарушении систолической и диастолической функции сердца у детей с ДКМП.

Минимальные показатели содержания ММП-1 ($1,73 \pm 0,08$ нг/мл), обнаруженные нами у пациентов с НК IIБ–III стадией, были достоверно ниже по сравнению с таковыми у детей с НКI–НКIIА стадией при ДКМП и референтными значениями. При этом концентрация ТИММП-1 у больных с НК IIБ–III стадией была в 1,5 выше по сравнению с детьми в референтной группе и в 2,6 раза выше, чем у пациентов с НК I–IIА стадией, и составила в среднем $452,67 \pm 21,79$ нг/мл. У всех пациентов с ДКМП отмечены более высокие концентрации ММП-2 и ММП-9 при НКIIБ–III стадии, чем у больных с НКI–НКIIА стадией, что составило $642,27 \pm 31,29$ нг/мл и $697,38 \pm 30,47$ нг/мл, соответственно. На основании полученных результатов можно предполагать, что изменение содержания ММП и ТИММП-1 в сыворотке крови детей с ДКМП играет определенную роль на всех стадиях формирования ХСН и ведет к перманентному характеру морфофункциональных дисфункций сердца.

Таким образом, анализ результатов проведенных исследований показывает, что нарушение баланса между ММП и ТИММП-1 у детей с ДКМП сопровождается значительным увеличением геометрических параметров (КДР, КСР, КДО, КСО) левого желудочка, снижением его сократительной способности, а также нарушением систолической и диастолической функции сердца. При этом у больных с НК I–IIА стадией выявлена положительная корреляция содержания ММП-1 с КДР и КСР левого желудочка ($r = 0,44$; $p < 0,001$ и $r = 0,45$; $p < 0,01$, соответственно), такая же связь установлена между уровнем ММП-2 и КСР ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями ММП-1 и ММП-2 с ФВ ($r = -0,40$; $p < 0,001$ и $r = -0,39$; $p < 0,001$, соответственно). Выявленные взаимосвязи содержания ММП и ЭхоКГ-показателей состояния левого желудочка у детей с НК I–IIА стадией указывают на участие изучаемых ферментов в процессах его расширения. Отрицательная зависимость между концентрацией ММП и ФВ свидетельствуют о роли ферментов в нарушении сократительной способности миокарда на начальных стадиях НК у детей с ДКМП.

Таким образом, нарушение баланса в содержании ММП и их тканевого ингибитора у детей с НКI–IIА стадией при ДКМП согласовывались с выявленными нарушениями Эхо-КГ-параметров. Это дает возможность предполагать, что повышение активности ММП на фоне снижения концентрации тканевого ингибитора-1 у больных играет важную роль в нарушении изомерного состава ВМ. Учитывая, что ММП-1 имеет наибольшее сродство с коллагеном I типа, не исключено, что у этих больных расщеплению в большей степени подвергается коллаген этого типа. В результате происходит альтерация соотношения коллагенов в сторону увеличения содержания коллагена III типа, обладающего высокой эластичностью, что, вероятно, способствует повышению растяжимости миокарда и дилатации левого желудочка.

У пациентов с НК IIБ–III стадией болезни отмечены наибольшие изменения содержания изучаемых биохимических показателей. Корреляционный анализ сыворо-

точного содержания ММП и ТИММП-1 показал тесную корреляционную зависимость их концентраций от степени эхокардиографических изменений сердца. У детей с НК IIБ–III стадией при ДКМП выявлена положительная корреляционная связь содержания ММП-2 с диастолическим размером левого желудочка ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и ММП-9 с увеличением размера левого предсердия ($r = 0,48$; $p < 0,001$). Установлена средняя негативная корреляция между уровнем ММП-2 с ФВ ($r = -0,41$; $p < 0,001$). Значительное повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 у больных с НК IIБ–III стадией указывает на возможность последующего усиления распада компонентов ВМ за счет деструкции коллагенов желати-назами, что может способствовать дилатации желудочков и предсердий, а также усугублению систолической дисфункции. Учитывая, что ММП-2 и ММП-9 лизируют не только желатины, но и коллагены I и III типов внеклеточного матрикса и тяжелых цепей β -миозина, можно предположить, что деградация белков внеклеточного матрикса и разрушение кардиомиоцитов у больных с НК IIБ–III стадией приобретает перманентный характер и может быть одной из важных причин прогрессирования ХСН. Значительное повышение времени изоволюмического расслабления миокарда, свидетельствующее о диастолической дисфункции сердца, положительно коррелировало с увеличением содержания ТИММП-1 ($r = 0,49$; $p < 0,001$). На основании этого можно предполагать, что гиперпродукция тканевого ингибитора-1, характерная для детей с ДКМП НК IIБ–III стадии, приводит к ослаблению коллагенолитических процессов. Не исключено, что высокие концентрации ТИММП-1, путем индукции фибробластов могут усиливать синтез коллагена [9], что способствует повышению упругости миокарда. Увеличение жесткости миокарда является одной из причин удлинения фазы изоволюмического расслабления левого желудочка, что способствует углублению его диастолической дисфункции у больных с НК IIБ–III стадией при ДКМП. При этом нарушается эффективность компенсаторного механизма Франка–Старлинга. Развивающийся в результате гемодинамической нагрузки фиброз в конечных стадиях ХСН приводит у таких детей к неблагоприятному исходу.

Все эти данные позволяют заключить, что коллагенолитические процессы во ВМ у детей с ДКМП продолжают при всех стадиях НК. Однако, у пациентов с НК IIА–III стадией распад коллагена сочетается с активацией процессов фиброобразования во ВМ, основной причиной чего является повышение активности ТИММП-1.

Таким образом, результаты исследования компонентов ММП у детей с ДКМП позволяют более объективно судить об их роли в механизмах развития фиброза во внеклеточном матриксе и формирования ХСН. Значительное увеличение уровня ММП на фоне снижения содержания их тканевого ингибитора-1 в начальных стадиях НК указывает на их существенную роль в дилатации левого желудочка, нарушении его систолической и диастолической функции и тем самым развитии ХСН. Полученные нами результаты согласуются с данными F. Picard и соавт. (2006), которые обнаружили выраженную экспрессию ММП-1 у больных ДКМП [10]. Авторы предполагают, что экспрессия ММП-1 при ДКМП свидетельствует о важной роли коллагеназ на ранних стадиях ремоделирования левого желудочка. Повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 у больных при ДКМП отмечено

и в работе С. Banfi и соавт. (2005). По их мнению, увеличение содержания ММП-2 связано с избыточной экспрессией норадреналина, сопровождающей развития ХСН [11].

Важным представляется не только изолированное повышение содержания ММП, что способствует деградации коллагенов ВМ, но и соотношение уровня отдельной ММП с уровнем тканевого ингибитора-1. Преобладание концентраций ТИММП-1 может способствовать снижению коллагенолитических процессов и развитию миокардиального фиброза на поздних стадиях формирования ХСН. В этом отношении наши данные совпадают с результатами исследований А. Jordan и соавт. (2007), которые выявили снижение уровня ММП-1 на фоне повышения содержания ТИММП-1 и снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 у пациентов с ДКМП при прогрессирующей сердечной недостаточности [12]. По нашему мнению, повышение концентрации ТИММП-1 и снижение содержания ММП-1 являются маркерами развития фиброза во внеклеточном матриксе и имеют негативное

прогностическое значение на последних стадиях ХСН при ДКМП у детей.

Развитие фиброза при ХСН из фактора компенсации на начальных стадиях НК становится важной составляющей патогенеза постепенно развивающейся сердечной недостаточности при ДКМП у детей. Прогрессирующий фиброз может явиться своеобразным порочным кругом во «взаимоотношениях» между кардиомиоцитами и коллагеновой сетью. Увеличение содержания коллагена может быть фактором, провоцирующим апоптотическую гибель кардиомиоцитов, что в свою очередь способствует диффузной активации синтеза белка в фибробластах и новообразованию коллагена. Не исключено, что ММП и ТИММП-1 играют важную роль в прогрессировании ХСН, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда посредством регулирования уровня апоптоза и следующего за ними заместительного и, возможно, реактивного фиброза в сердце, что является причиной нарушения структуры внеклеточного матрикса и несостоятельности сократительного аппарата при ДКМП у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nugent A.W., Daubeney P.E.F., Chondros P. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348. — P. 1639–1164.
2. Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Alvarez J.A. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995–2007 // *Progress in Pediatric Cardiology.* — 2008. — V. 25, № 1. — P. 31–36.
3. Lipshultz S.E., Sleeper L.A., Towbin J.A. et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348, № 17. — P. 1647–1655.
4. Daubeney P.E.F., Nugent A.W., Chondros P. et al. Clinical Features and Outcomes of Childhood Dilated Cardiomyopathy: Results From a National Population-Based Study // *Circulation.* — 2006. — V. 114. — P. 2671–2678.
5. Басаргина Е.Н. Кардиомиопатии у детей, сопровождающиеся синдромом хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 46 с.
6. Chow A.K., Cena J., Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature // *British J. Pharmacology.* — 2007. — V. 152. — P. 189–205.
7. Miner E.C., Miller W.L. A look between the Cardiomyocytes: The Extracellular Matrix in Heart Failure // *Mayo. Clin. Proc.* — 2006. — V. 81, № 1. — P. 71–76.
8. Cambronero F., Marin F., Roldan V. et al. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis // *Eur. Heart J.* — 2009. — V. 30, № 2. — P. 139–151.
9. Frantz S., Stork S., Michels K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality // *Eur. J. Heart Fail.* — 2008. — V. 10, № 4. — P. 388–395.
10. Picard F., Brehm M., Fassbach M. et al. Increased cardiac mRNA expression of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its inhibitor (TIMP-1) in DCP patients. // *Clinical Res. in Cardiology.* — 2006. — V. 95, № 57. — P. 261–269.
11. Banfi C., Cavalca V., Veglia F. et al. Neurohormonal activation is associated with increased levels of plasma matrix metalloproteinase-2 in human heart failure // *Eur. Heart J.*, 2005. — V. 26, № 5. — P. 481–488.
12. Jordan A., Roldan V., Garica M. et al. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. // *J. of Internal Medicine.* — 2007. — V. 262, № 3. — P. 385–392.

Е.Е. Петрайкина¹, М.Б. Анциферов², О.В. Духарева², А.И. Новицкая², Л.Г. Дорофеева²,
Е.А. Пронина¹, И.Г. Рыбкина¹, Т.Д. Михайлова¹, Э.Т. Манджиева³, И.Г. Гаряева³

¹ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента Здравоохранения Москвы

² Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы

³ Российский государственный медицинский университет

Клиническое значение применения метформина при сахарном диабете и ожирении у детей и подростков

Контактная информация:

Петрайкина Елена Ефимовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы ДЗ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1, тел.: 8 (495) 236-05-45, e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Статья поступила: 14.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В настоящее время увеличивается частота встречаемости сахарного диабета как первого, так и второго типа среди детского населения. В данной статье приводятся данные по эпидемиологии болезни, этиологии, факторах риска развития, клиническому течению, осложнениям. Особое внимание отводится ожирению, как состоянию, наиболее часто сопровождающему инсулинорезистентность и формирование сахарного диабета; рассматриваются возможности профилактики. Представлена тактика ведения больных с указанной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение, лечение, дети.

Сахарный диабет у детей — наиболее частое эндокринно-обменное заболевание, влияющее на физическое, психическое и эмоциональное развитие ребенка [1]. По результатам 37 международных исследований (из 27 стран) продемонстрирована тенденция к неуклонному росту заболеваемости и распространенности сахарного диабета во всем мире. В среднем, число детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1) в популяциях с ранее фиксирующейся низкой заболеваемостью, ежегодно увеличивается на 3% [2]. Особенно

высокое повышение заболеваемости отмечено в возрастной группе детей до 5 лет по сравнению с пациентами от 5 до 15 лет [3–5].

В Москве также зарегистрировано увеличение заболеваемости за последние 20 лет: с 5,2 случаев на 100 000 детского населения в конце 1970-х годов до 9,7 в конце 1980-х и 13,4 — в 2000 г. В отличие от стран с высоким уровнем заболеваемости, где максимальный прирост данного показателя приходится на младший возраст, в московской популяции подобная

Ye.Ye. Petriaykina¹, M.B. Antsiferov², O.V. Dukhareva², A.I. Novitskaya², L.G. Dorofeyeva², Ye.A. Pronina¹,
I.G. Rybkina¹, T.D. Mikhaylova¹, E.T. Mandzhiyeva³, I.G. Gariayeva³

¹ Morozov children's city clinical hospital, Department of Public Healthcare, Moscow

² Endocrinological dispensary, Department of Public Healthcare, Moscow

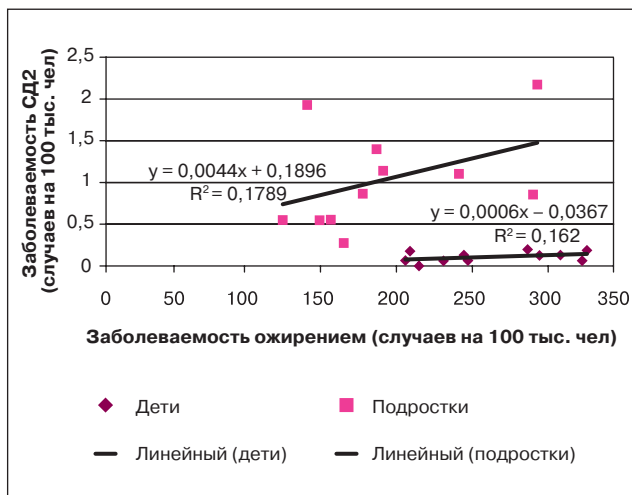
³ Russian State Medical University

Clinical value of metformin in application against diabetes and obesity in children and teenagers

The Type 1 and Type 2 diabetes mellitus spread is growing up among children. This article highlights the data on the disease epidemiology, etiology, risk factors of the progression, clinical run and complications. Special attention is paid to the obesity as a condition, which most often accompanies insulin resistance and diabetes formation; the authors consider also prevention opportunities. The tactics of the management of patient with the said pathology is also highlighted here.

Key words: diabetes, insulin resistance, disturbed tolerance to glucose, obesity, treatment, children.

Рис. 1. Зависимость между заболеваемостью ожирением и СД2 у детей и подростков в Москве за период 1996–2005 гг.



Примечание.

Использованы данные статистического бюро Департамента здравоохранения Москвы и материалы годовых отчетов окружных эндокринологических отделений Москвы.

Рис. 2. Зависимость между заболеваемостью ожирением и СД1 у детей и подростков в Москве за период 1996–2005 гг.

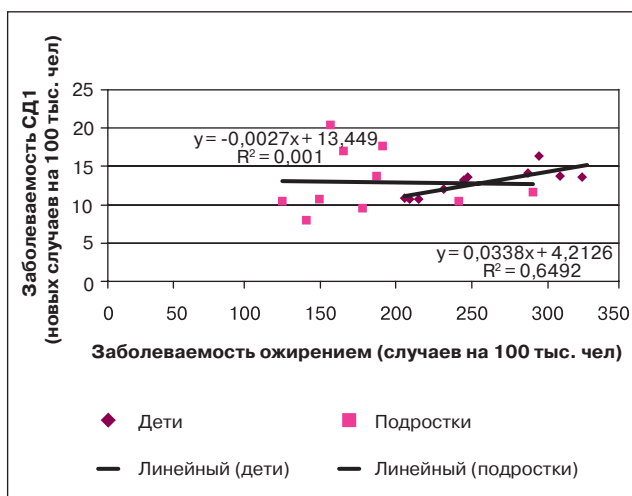
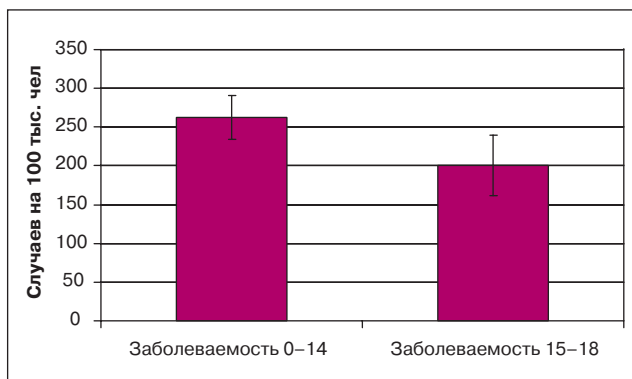


Рис. 3. Средняя заболеваемость ожирением детей и подростков Москвы за 1996–2006 гг.



тенденция наблюдалась за счет подростков. Достоверных половых различий в заболеваемости мальчиков и девочек получено не было. Смертность от сахарного диабета в Москве колебалась от 0,06 до 0,18 и, в среднем, составляла 0,11 на 100 000 детского населения. Причиной смерти в большинстве случаев явились острые осложнения сахарного диабета — гипергликемическая и гипогликемическая кома [6–8]. На 01.01.2008 г. в Москве зарегистрировано 1,8 тысяч детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа [9].

Причиной повышения частоты СД1 за столь короткое время не могут быть генетические факторы. В настоящее время одним из объяснений является теория двойного, или гибридного, диабета, объясняющая увеличение заболеваемости СД1 влиянием факторов внешней среды. По мнению авторов, провоцирующим фактором внешней среды является повышение заболеваемости и распространенности ожирения у детей и подростков с развитием инсулинрезистентности, повышения заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2). Авторы этой гипотезы предполагают, что при прогрессировании ожирения с формированием инсулинрезистентности также усиливается аутоиммунная реакция против β -клеток, их апоптоз [10–21]. Предложена гипотеза акселератора — увеличение веса является связующим звеном между 1 и 2 типом диабета [19]. Увеличивается число детей и подростков со смешением двух типов СД: наличие ожирения и маркеров инсулинорезистентности, характерных для СД2, а также маркеров аутоиммунной реакции против β -клеток, свойственных СД1. В рамках существующей классификации СД нозологической формы «двойного» (double) диабета нет. Выделение промежуточной формы между 1 и 2 типом СД требует различных популяционных исследований, в том числе эпидемиологических [22].

На рис. 1 представлена зависимость между заболеваемостью ожирением и СД2 у детей и подростков Москвы за период 1996–2005 гг. Отмечается слабая положительная корреляция между заболеваемостью ожирением и СД2: $R^2 = 0,16$ для детей, $R^2 = 0,17$ для подростков. Слабость положительной корреляции трудно объяснить, учитывая многократно доказанную и клинически, и по данным многочисленных научных исследований, связь между инсулинорезистентностью, связанной с ожирением, и развитием СД2. Следует особенно отметить, что среднее квадратичное отклонение (R^2) у детей и подростков практически не отличается. Можно предположить, что продемонстрированная слабая корреляция связана с недостаточной диагностикой СД2 в амбулаторных условиях, учитывая отсутствие ургентности в большинстве случаев при манифестации заболевания. Как видно на рис. 2, большей заболеваемости ожирением соответствует большая заболеваемость СД1 с определенной достоверностью ($R^2 = 0,65$ для детей; $R^2 = 0,001$ для подростков). Эти результаты свидетельствуют о сильной положительной корреляции у детей между ожирением и развитием именно СД1. Совокупность данных о большей средней заболеваемости ожирением детей младшего возраста по сравнению с подростками (рис. 3), увеличении заболеваемости СД1 именно у детей младшего воз-

раста по сравнению с подростками (рис. 4), подтверждает теорию акселератора [19]: чем «сильнее» генетическая предрасположенность к сахарному диабету при увеличении нагрузки на β -клетки поджелудочной железы, связанной с питанием и малоактивным образом жизни, приводящим к развитию ожирения и инсулинорезистентности, тем раньше (в детском возрасте) развивается СД1. Крайне слабая корреляция между заболеваемостью СД1 и ожирением у подростков ($r = 0,001$) не противоречит теории акселератора [19, 24], а доказывает, что из двух акселераторов развития сахарного диабета (генетической предрасположенности и инсулинорезистентности) в детском возрасте решающий вклад вносит именно генетическая предрасположенность на фоне формирования инсулинорезистентности. В то время как у подростков решающим является — инсулинорезистентность. Положительная связь между СД2 и ожирением у подростков ($r = 0,17$) гораздо выше, чем при СД1 ($r = 0,001$). Эти данные объясняют и характер течения болезни, и степень деструкции β -клеток, и выбор методов лечения. Таким образом, по нашим данным и данным литературы [10–24] рост заболеваемости СД1 можно связать с ростом средней массы тела и ростом инсулинорезистентности, с которой масса тела тесно связана. Гипотеза акселератора показывает более глубокую взаимосвязь между аутоиммунитетом и инсулинорезистентностью, чем просто сосуществование. Предполагается, что восстановление чувствительности к инсулину приведет к снижению иммунного воздействия на β -клетки и замедлению развития СД1/СД2. Если верно утверждение о том, что потерей функции β -клеток управляет инсулинорезистентность, то будет проще, эффективнее и дешевле проводить профилактику развития сахарного диабета у людей в группе риска путем изменения образа жизни или препаратами, повышающими чувствительность к инсулину.

Стратегия профилактики ожирения у детей и подростков есть стратегия профилактики не только сахарного диабета 2 типа, но и 1 типа в данных возрастных группах, так как важную роль в развитии этих состояний играет инсулинорезистентность [19, 24–26]. Чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеального веса на 35–40% (28). Распространенность инсулинорезистентности, по данным литературы, у детей и подростков с ожирением достигает 30–50% [25–27]. Диета и физические нагрузки не всегда достаточны для эффективной профилактики и лечения ожирения, а фармакотерапия детского ожирения является весьма спорной и малоизученной областью. Согласно теории акселератора, повышение чувствительности к инсулину и снижение гликемии у детей из групп риска по развитию СД (дети с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе на фоне ожирения и без него, метаболическим синдромом; дети, имеющие HLA-гаплотипы, родственники больных СД с вышеописанными параметрами и без них) может затормозить или даже предотвратить развитие заболевания. При неэффективности диетотерапии и режима физических нагрузок для этой цели могут применяться соответствующие медикаментозные средства [24, 27–29].

Рис. 4. Динамика заболеваемости СД1 детей и подростков в г. Москве в 1996–2005 годах (на 100 тыс. детского и подросткового населения)

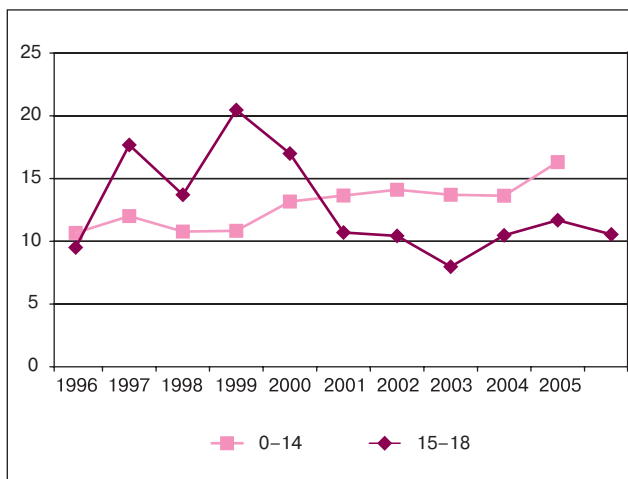


Рис. 5. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа у детей и подростков



На рис. 5 схематически представлены общеизвестные факторы риска развития СД2 у детей и подростков, связанные с развитием инсулинорезистентности. «Золотым стандартом» оценки степени инсулинорезистентности по модели гомеостаза является индекс инсулинорезистентности НОМА, рассчитываемый следующим образом:

НОМА = гликемия натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мМЕ/л) / 22,5.

Если этот индекс равен 1 — инсулинорезистентности нет, но нормы его зависят от возраста и расы. Например, 3 — норма для 50-летних женщин с избыточной массой тела, при СД2 — НОМА более 10.

У взрослых давно и успешно применяется алгоритм диагностики при впервые выявленном сахарном диабете (ВВСД), который, учитывая эпидемиологическую ситуацию, полностью может быть перенесен в практику детского эндокринолога (рис. 6).

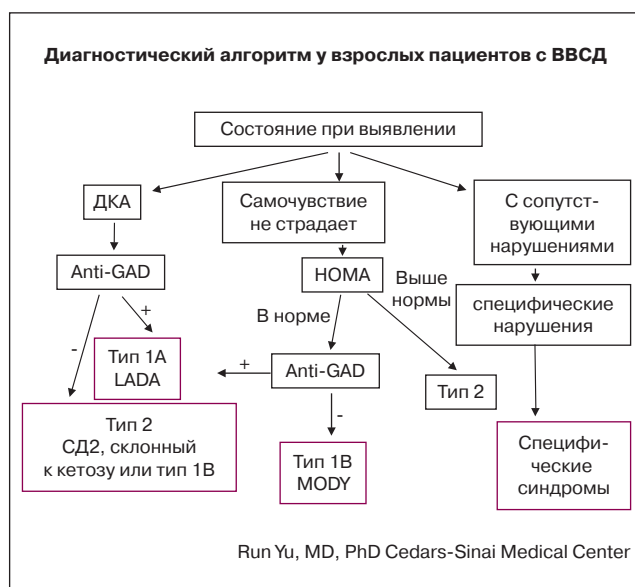
По принятому международному Консенсусу по СД2 у детей и подростков (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007) СД2 развивается тогда, когда неадекватная секреция инсулина наступает на фоне инсулинорезистентности.

Симптомы инсулинорезистентности — это гиперлипидемия, гипертония, черный акантоз, яичниковая гиперандрогения и неалкогольный жировой гепатоз печени. Средний возраст диагностики — 13,5 лет (10–19 лет) — пик физиологической пубертатной инсулинорезистентности.

СД2 встречается во всех расах, но чаще — среди афроамериканцев, индейцев, американцев испанского и, особенно, мексиканского происхождения, жителей Южной Азии и островов Тихого океана. В пользу диагноза СД2 говорит наличие родственников 1 и 2 степени, страдающих СД2, наличие ожирения (в Европе и США более 75% пациентов — выше 85 перцентилей для своего возраста и пола). Чаще всего СД2 выявляется случайно при проведении диспансеризации, но у каждого 3-го пациента болезнь манифестирует с диабетическим кетоацидозом (ДКА). Среди североамериканцев чаще болеют женщины, у азиатов и ливийских арабов различий в заболеваемости СД2 по полу нет.

При СД2 не определяются связи с HLA-гаплотипами и с антителами к островковым клеткам поджелудочной железы, хотя они могут определяться у 15–40% пациентов.

Рис. 6. Диагностический алгоритм при ВВСД



Примечание.

ВВСД — впервые выявленный сахарный диабет; ДКА — диабетический кетоацидоз; Anti-GAD — антитела к глутаматдекарбоксилазе; HOMA (Homeostasis Model Assessment) — индекс инсулинорезистентности, MODY (maturity onset-diabetes young) — юношеский инсулиннезависимый СД.

Причем, чем меньше возраст, вес и выше гликозилированный гемоглобин (HbA1c) у пациента с СД2, тем более вероятно выявление у него антител, значительно ниже функция β -клеток и быстрое наступление инсулинозависимости (обычно в течение 3 лет). Наличие аутоантител к антигенам бета-клеток и антител к глутаматдекарбоксилазе у взрослых с СД2 определяет диагноз латентного аутоиммунного диабета взрослых.

В настоящее время общеприняты следующие критерии диагностики СД2:

- глюкоза плазмы натощак более 7 ммоль/л;
- стимулированная глюкоза плазмы более 11,1 ммоль/л;
- наличие или отсутствие клинических симптомов СД;
- наличие или отсутствие ожирения.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с повышенной гликемией натощак и метаболическим синдромом.

Осложнения и клинические синдромы, связанные с СД2:

- нефропатия;
- гипертония;
- дислипидемия;
- яичниковая гиперандрогения у женщин;
- жировой гепатоз;
- системные воспаления.

Наличие ожирения обеспечивает повышение кардиоваскулярного риска, который также зависит от степени инсулинорезистентности и формирования СД2. Если специфические осложнения СД1 определяются, как правило, через 3–5 лет после его манифестации, то при выявлении СД2, часто при неуставленных сроках манифестации нарушений углеводного обмена, осложнения выявляются уже при верификации диагноза.

Нефропатия проявляется микро- и макроальбинурией, прогрессирующей с течением заболевания.

В 35–75% случаев у пациентов проявляется гипертония как осложнение СД и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), развивается микро- и макроангиопатия. В формировании этого осложнения играет роль генетическая предрасположенность к СД2 и гипертонии; при СД2 повышается резистентность сосудов за счет снижения NO-связанной вазодилатации и повышения активности ренин-ангиотензиновой системы.

Дислипидемия при СД2, гипертриглицеридемия, обуславливает высокий риск развития атеросклероза.

Яичниковую гиперандрогению (поликистоз яичников или преждевременное пубархе) рассматривают проявлением инсулинорезистентности (ИР).

Жировой гепатоз встречается у 25–45% пациентов с СД2, прогностически неблагоприятен — развивается цирроз. Это самая частая причина цирроза печени у детей и трансплантации печени у взрослых в США.

Системные воспаления при СД2 проявляются повышением С-реактивного белка, уровня цитокинов и лейкоцитов у подростков с СД2. Наличие этих клинко-метаболических нарушений в детском и подростковом возрасте прямо коррелирует с болезнями сердечно-сосудистой системы у взрослых. При выраженном ожирении и СД2 возрастает риск обструктивных апноэ во время сна, связанных с гипертензией в легочной артерии, выражены

ортопедические проблемы, панкреатит, холецистит, иногда диагностируются псевдоопухоли головного мозга. Факторы инсулинорезистентности повышают риск ишемической болезни сердца и увеличения смертности среди молодых взрослых.

В отличие от пациентов с СД1, уже при верификации диагноза СД2 являются обязательными: тест на микроальбуминурию, контроль липидов крови, УЗИ печени и печеночные пробы, оценка пубертата, полового статуса, осмотр глазного дна в момент диагноза и далее 1 раз в 6 мес, постоянный контроль уровня АД.

Клинико-метаболическая компенсация показателей углеводного обмена, как правило, нормализует дислипидемию, гипертензию и альбуминурию. Тем не менее, необходима оценка липидного профиля через 6 мес для решения вопроса необходимости инициации лечения диетой без жиров. Если при улучшении показателей углеводного обмена и при применении обезжиренной диеты ЛПОНП через 6 мес лечения повысились, требуется фармакотерапия статинами, чья безопасность у детей не доказана. Каждый такой клинический случай должен рассматриваться индивидуально.

Учитывая различную этиологию, отличается и тактика ведения пациентов с СД1 и СД2. В формировании и прогнозе СД2 играет огромную роль экономический статус, семейная ситуация, приоритеты лечения, достижения научно-технической революции в быту. При СД2

следует учитывать наличие более ранних и более тяжелых осложнений, часто имеющихся уже при выявлении болезни.

Лечение при СД2 направлено не только на ликвидацию гипергликемии, но и на купирование гипертензии, дислипидемии, нефропатии, жирового гепатоза. Лечение СД2 включает в себя обучение, диетотерапию, повышенную физическую активность, самоконтроль, обязательное подключение членов семьи к лечению ребенка, самоконтроль гликемии. Большое значение имеет фармакотерапия, направленная на снижение инсулинорезистентности, повышения секреции инсулина, замедления постпрандиальной адсорбции глюкозы.

Первый препарат выбора при сахарном диабете 2 типа и доказанной инсулинорезистентности при других нарушениях углеводного обмена (повышенной гликемии натощак, нарушении толерантности к глюкозе), а также ожирении — метформин, препарат из группы бигуанидов, который влияет на инсулиновые рецепторы, повышая их чувствительность в печени (максимум действия), мышцах, жировой ткани.

Метформин («Глюкофаж», Никомед) снижает глюконеогенез, уменьшая продукцию глюкозы печенью, повышает поглощение глюкозы в мышцах и жировой ткани, имеет аноректический эффект, снижает вес (рис. 7). Длительное использование этого препарата уменьшает НвА1с на 1–2%, уменьшает проявления гиперандрогении.

ГЛЮКОФАЖ®

метформин



Новое
показание

Теперь и в детской практике

Глюкофаж® – эффективное и безопасное лечение сахарного диабета 2-го типа у детей

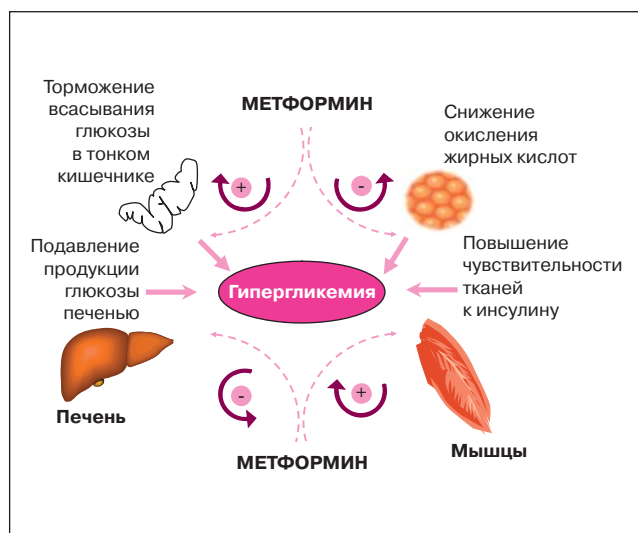
- Единственный таблетированный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков начиная с 10 лет
- Только Глюкофаж® разрешен к применению у детей в Европе и США, с сентября 2008 года – в России
- Эффективно улучшает гликемический контроль у детей с сахарным диабетом 2-го типа
- Хорошо переносится детьми
- Максимальная суточная доза – 2000 мг



Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Рег. уд. П N 014600/01 от 13.08.08. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.



Рис. 7. Клинические эффекты применения метформина



Препарат обладает анорексигенными свойствами [28, 29]. Этот эффект связан с повышением глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и замедлением его деградации при приеме метформина [31,32]. Применение метформина, в том числе у подростков, сопровождается снижением индекса массы тела (ИМТ), объема талии, количества висцеральной жировой ткани (см²), концентрации инсулина натощак [25–30]. У лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе длительное применение метформина снижает риск развития СД2 на 31% (25). У детей и подростков с ожирением, инсулинорезистентностью, без нарушения толерантности к глюкозе и с отягощенным семейным анамнезом по СД2 наблюдалось достоверное снижение ИМТ, уровня лептина, инсулина, глюкозы, триглицеридов и холестерина. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме. Побочные диспептические эффекты, как правило, в течение 3–4 нед проходят с более медленной титрацией дозы. Риск развития лактацидоза при применении метформина крайне низок. Имеются противопоказания: почечная, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, препарат отменяется при необходимости введения рентгеновского контрастирования и явлениях гастроэнтерита. При СД2 в случае отсутствия компенсации углеводного обмена при применении диетотерапии и метформина, высоко эффективны малые дозы аналогов инсулина длительного действия, возможно, в сочетании с метформином.

На рис. 8 представлена общепринятая схема выбора метода лечения при СД2 у детей и подростков. Демонстрируется однозначный выбор метформина как первого и основного препарата при лечении, эффективность и безопасность которого доказана в детском и подростковом возрасте. Даже при ургентной манифестации болезни и необходимости инсулинотерапии, через некоторое время при компенсации углеводного обмена обязательно должна быть выполнена попытка отмены инсулинотерапии с переводом на диетотерапию, при необходимости — метформин. Его прием (в таблетках по

500 мг) разрешен для назначения в США и Европе детям с 10 лет и старше. Максимальная доза, рекомендованная для применения у детей, составляет 2000 мг/сут. Международный Консенсус по ведению пациентов с СД2 при неэффективности лечения метформином (сохранении постпрандиальной гипергликемии), кроме инсулинотерапии, упоминает возможность перевода пациентов на препараты сульфанилмочевины, глитазоны, блокаторы дипептилпептидазы (ДПП-4), меглитинида/репаглинида, амилаина, миметиков глюкагоноподобного пептида (ГПП-1), но авторы отмечают проверенную безопасность этих препаратов только после 18-летнего возраста, невозможность применения тиазолидиндионов (глитазона) вместе с инсулином из-за высокого риска задержки жидкости, хотя глитазоны и повышают чувствительность к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях с большим эффектом поглощения мышцами глюкозы, чем бигуаниды (метформин), но имеют, в отличие от метформина, выраженные побочные эффекты: опухоли, прибавка в весе, анемия, повышение риска развития ИБС.

Также упоминаются в Консенсусе ингибиторы глюкозидазы — акарбоза, миглитол (показаны после 18 лет), которые снижают адсорбцию углеводов, ингибируют распад олигосахаридов в кишечнике, снижая постпрандиальную гликемию. Но эти препараты имеют выраженный побочный эффект — метеоризм, что делает невозможным их применение у подростков при снижении HbA1c при длительном лечении на 0,5–1%.

Амилин (показан после 18 лет) разрешен только в США у пациентов с СД1 и СД2, получающих инсулин, проводится подкожная инъекция до приема пищи. Это пептид, который секретируется из β -клеток вместе с инсулином при приеме пищи. Снижает гликемию торможением действия глюкагона, торможением перистальтики и всасывания еды в желудке. Побочные эффекты — гипогликемия, тошнота. На 50% снижает дозу инсулина, недостоверно улучшает HbA1c, способствует снижению или стабилизации веса. Идут клинические исследования применения при СД1 у детей.

Миметики инкретина (агонисты ГПП-1-рецептора) — эксенатид — могут быть назначены после 18 лет. Подкожная инъекция проводится дважды в день. Механизм действия — супрессия глюкагона.

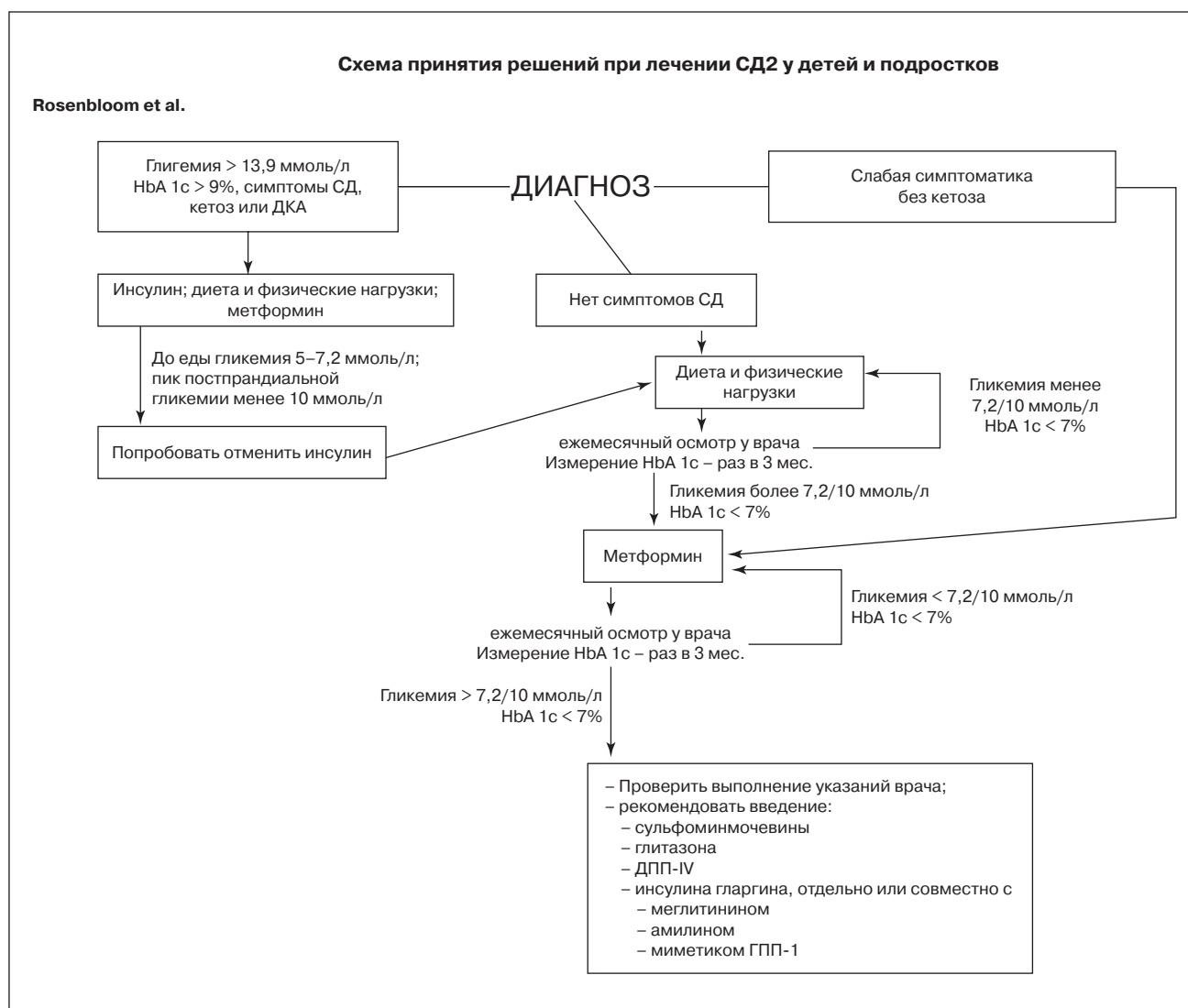
Ингибиторы ДПП-4 внутрь (вилдаглиптин) назначаются после 18 лет перорально. Механизм действия — супрессия глюкагона. Может быть назначен с метформином или глитазоном 1 раз в день.

В некоторых случаях при ожирении проводится хирургическое лечение — липосакция, установка баллона в желудок, стимуляция блуждающего нерва у взрослых пациентов. У детей и подростков возможности хирургической коррекции ожирения находятся в фазе клинических исследований различного уровня.

При диспансеризации детей и подростков с целью выявления СД2 в группах риска, информативнее исследование постпрандиальной гликемии.

Большинство исследований отмечают большую встречаемость метаболического синдрома без нарушенной толерантности к глюкозе у детей с весом более 85 перцентиля при доказанной инсулинорезистентности. Эти

Рис. 8. Тактика выбора лечения при СД2 у детей и подростков



Примечание.

HbA1c — гликозилированный гемоглобин; ДКА — диабетический кетоацидоз; ДПП-IV — блокаторы дипептилпептидазы; ГПП — глюкагонподобный пептид.

результаты требуют продолжения исследований и обсуждения возможности лечения метформином при выраженном ожирении, особенно абдоминальном типе, развитии метаболического синдрома с инсулинорезистентностью без нарушений углеводного обмена у детей и подростков.

Таким образом, можно сделать следующие **выводы**:

1. Клинический диагноз СД2 может быть выставлен как при наличии типичных клинико-метаболических симптомов СД, так и при отсутствии клинических симптомов при выявлении двух анализов гликемии, соответствующих диабетическим параметрам при исследовании в два различных дня.
2. В группе риска по развитию СД2 и метаболического синдрома находятся дети и подростки с:
 - ИМТ, соответствующим 85–95 перцентильям для пола, возраста и роста;
 - близкими родственниками с СД2, ранней ишемической болезнью сердца, инфарктами, инсультами, гипертонической болезнью;
 - и/или признаками инсулинорезистентности — черным акантозом, дислипидемия, гипертония, гиперандрогения яичникового генеза.
3. Этнические азиаты, как имеющие популяционную особенность повышения ИМТ и инсулинорезистентности, включаются в группу риска по СД2 и метаболическому синдрому, если имеют низкий или высокий вес при рождении или прямых родственников с СД2.
4. Вес более 95 перцентилья для пола, возраста и роста является однозначным поводом для включения в

группу риска вне зависимости от других симптомов, семейного анамнеза и расовой принадлежности.

5. Профилактика развития СД2 и метаболического синдрома — это социальная, общественная и личная проблема каждого члена общества в виде организации правильного питания, активных физических нагрузок и здорового образа жизни, начиная с семьи.
6. При лечении СД2 и метаболического синдрома на сегодняшний день в педиатрической практике, кроме изменения образа жизни (диета, физические нагрузки), единственным препаратом, кроме инсулина, разрешен-

ным в детской практике, с доказанной эффективностью и безопасностью является метформин («Глюкофаж»).

7. Учитывая большую распространенность ожирения с формированием метаболического синдрома и ИР у детей и подростков без нарушения углеводного обмена, необходимо продолжить исследования по расширению показаний применения метформина при метаболическом синдроме с доказанной инсулинорезистентностью как препарата, обеспечивающего патогенетическое лечение этого распространенного патологического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берман Р.Е., Воган В.К. Педиатрия. — М., 1994. — С. 280.
2. Onkamo P., Vaananen S., Karvonen M. et al. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data in published incidence trends // *Diabetologia*. — 1999. — V. 42, № 1395. — P. 1403.
3. Gardner S.G., Bingley P.J., Sawtell P.A. et al. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged less than 5 years in the Oxford region time trend analysis // *BMJ*. — 1997. — V. 315. — P. 713–717.
4. Karvonen M., Pitkanieni J., Tuomilehto J. The Finnish childhood type 1 diabetes registry group. The onset of type 1 diabetes in Finnish children has become younger // *Diabetes Care*. — 1996. — V. 22. — P. 1066–1070.
5. Schoenle E., Lang-Muritano M., Gschwend S. et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade // *Diabetologia*. — 2001. — V. 44. — P. 286–289.
6. Щербачева Л.Н., Сунцов Ю.И., Рыжкова С.Г. и соавт. Мониторинг основных эпидемиологических характеристик сахарного диабета у детей в Москве. — 1999. — С. 13–17.
7. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и соавт. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2002. — С. 15–23, 201–222.
8. Трофименко Е.В. Некоторые эпидемиологические и иммунологические показатели инсулинзависимого сахарного диабета у детей города Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
9. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г., Духарева О.В. Организация специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями в Москве. Материалы 6 Московского городского съезда эндокринологов. — 2008. — С. 14–17.
10. Donath M.Y., Ehses J.A. Type 1, type 1.5 and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2006. — V. 103. — P. 12217–12218.
11. Pozzilli P., Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2007. — V. 18. — P. 52–57.
12. Libman I.M., Becker D.J. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: «double» diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2003. — V. 4. — P. 110–113.
13. The diamond project group: incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999 // *Diabet. Med.* — 2006. — V. 23. — P. 857–866.
14. Hyponen E., Virtanen S.M., Kenward M.G. et al. Childhood diabetes in Finland study group. obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children // *Diabetes Care*. — 2000. — V. 23. — P. 1755–1760.
15. Hermann R., Knip M., Veijola R. et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes — indication of an increased environmental pressure // *Diabetologia*. — 2003. — V. 46. — P. 420–425.
16. Adeghate E., Schattner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2006. — V. 1084, № 1. — P. 29.
17. Rapaport R., Wallach E., Greig F. et al. Diabetes mellitus: type 1 or type 2 // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138. — P. 612.
18. Libman I.M., Pietropaolo M., Arslanian S.A. et al. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — V. 26. — P. 2954–2956.
19. Wilkins T.J. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2001. — V. 44. — P. 914–922.
20. Matarese G., Sanna V., Lechler R.I. et al. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice // *Diabetes*. — 2002. — V. 51. — P. 1356–1361.
21. Ronaldsson O., Haug E., Hampe C. et al. Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphates-like protein (IA-2) autoantibodies index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index // *Diabetologia*. — 1999. — V. 42. — P. 555–559.
22. Pozzilli P., Guglielmi C., Petraitkina E. et al. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youths // *Pediatric Diabetes*. — 2007. — V. 8. — P. 88–93.
23. Приказ № 32 от 19.01.2004 г. «Об оказании медицинской помощи детям-инвалидам и детям с хронической патологией (3 группа здоровья) в возрасте до 18 лет в детских городских поликлиниках». — М., 2004. — С. 32–33.
24. Wilkin T.J. Diabetes: 1 and 2 or one and the same? Progress with the accelerator hypothesis // *Pediatric diabetes*. — 2008. — V. 8. — P. 23–32.
25. Васюкова О.В., Петеркова В.А. Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков. Ожирение и метаболизм. — 2007. — С. 24–28.
26. Jones K.L., Aeslanian S., Peterkova V.A. et al. Effect of Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — V. 25. — P. 89–94.
27. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — P. 55–58.
28. Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Мкртумян А.М. Коррекция метаболических нарушений при висцеральном ожирении метформином // *Эндокринология*. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 1–4.
29. Srinivasan S., Ambler G.R., Baur L.A. et al. Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2007. — V. 91, № 6. — P. 2074–2080.
30. Manucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of Metformin on Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects // *Diabetes Care*. — 2001. — V. 24, № 3. — P. 489–494.
31. Speiser P.W., Rudolf M.C., Anhalt H. et al. Consensus statement: childhood obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 90, № 3. — P. 1871–1887.
32. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М., 2006. — С. 479–587.

Т.В. Куличенко, М.Д. Бакрадзе, Ю.С. Патрушева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Острая инфекционная диарея у детей

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 15.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

В статье изложены основные принципы диагностики, дифференцирования острой инфекционной диареи у детей. Современные стандарты лечения острых гастроэнтеритов, гастроэнтероколитов основываются на рациональном применении антибактериальных препаратов, а также использовании минимально необходимых лекарственных средств. Представлены терапевтические подходы, рекомендуемые ВОЗ и ESPGHAN.

Ключевые слова: острый гастроэнтерит, энтероколит, дети, диарея, острые кишечные инфекции, диагностика, лечение, оральная регидратация, оральные регидратационные растворы, нифуроксазид.

От острой диареи в мире ежегодно страдают до 1,4 бил- лиона детей младше 5 лет, из них 123 млн вынуждены экстренно обращаться за медицинской помощью, 9 млн нуждаются в стационарном лечении, а 1,8 млн детей умирают от дегидратации. Диарея у детей бывает водянистой (острый гастроэнтерит, по определению ESPGHAN) и слизисто-кровянистой (колит, энтеро- колит). Несмотря на то, что заболеваемость острым гастроэнтеритом за последние 40 лет практически не изменилась, смертность существенно снизилась: с 4,6 млн в 1970-е годы до 2,5 млн в 1990-е. Одной из наиболее важных причин снижения смертности является международная практика применения оральных регидратационных растворов при острой диарее. В ближайшие годы можно ожидать дальнейшего значи- тельного снижения тяжелых форм острой диареи благо- даря внедрению вакцинации от ротавирусной инфек- ции во многих развитых и развивающихся странах мира, до сих пор не имеющих этой позиции в своих Национальных календарях.

Частота острой инфекционной диареи у детей первых 3-х лет в европейских странах составляет 0,5–1,9 эпизодов в год (табл. 1) [1]. Острый гастроэнтерит остается одной из главных причин заболеваемости и смертности детей во всем мире. На его долю приходится до 1,8 млн смер- тельных исходов у детей младше 5 лет или около 17%

всех летальных исходов в детском возрасте. Поскольку тяжесть болезни широко варьируется в зависимости от потерь жидкости, особую значимость имеет аккурат- ность оценки степени дегидратации у ребенка с острым гастроэнтеритом и ее лечение.

Патофизиология

Адекватный баланс жидкости в организме человека за- висит от секреции и реабсорбции жидкости и электроли- тов в желудочно-кишечном тракте. Диарея возникает в том случае, если секреция жидкости в кишечнике пре- вышает его абсорбционную способность. Первичным механизмом в развитии гастроэнтерита является по- вреждение ворсинчатого эпителия тонкой кишки, что приводит к мальабсорбции кишечного содержимого и последующей осмотической диарее. Связывание мик- робными токсинами специфических рецепторов энтеро- цитов и повышение концентрации ионов хлоридов в просвете кишки приводит к секреторной диарее.

Даже при тяжелой диарее различные механизмы нат- рий-сопряженного транспорта в кишечнике остаются неповрежденными, что позволяет эффективно осущес- твлять реабсорбцию соли и воды. При использовании раствора, содержащего натрий и глюкозу в соотношении 1:1 (классический раствор для оральной регидратации), включается глюкозо-натриевый переносчик (SGLT-1),

T.V. Kulichenko, M.D. Bakradze, Yu.S. Patrusheva

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

Acute infectious diarrhea in children

The article highlights the key principles for detection and differentiation of the acute infectious diarrhea in children. The modern guidelines for treatment of the acute gastroenteritis and gastroenterocolitis are based on the rational application of the antibacterial medications and minimization drugs administration. There are therapeutic approaches recommended by WHO and ESPGHAN.

Key words: acute gastroenteritis, gastroenterocolitis, diarrhea, acute enteric infections, detection, treatment, oral rehydration, nifuro- xazide, children.

Таблица 1. Возбудители острой инфекционной диареи и их частота в европейских странах (ESPGHAN, 2008) [1]

Возбудители диареи	Водянистая диарея	Слизисто-кровянистая диарея
Вирусы	Ротавирус — 10–35%, норовирус — 2–20%, аденовирус — 5–8%, реже астро-, калици- и энтеровирусы	
Бактерии	<i>V. cholerae</i> , <i>Salmonella</i> spp. — 5–8%, EPEC — 1–4,5%, TAGgEC — 0–2%, ETEC — 0–0,5%	<i>Shigella</i> spp. — 0,3–1,4%, <i>Campilobacter jejuni</i> — 4–13%, STEC — 0–3%, <i>Salmonella</i> spp. — 1–5%
Простейшие	Криптоспоридии — 0–3%, <i>Cyclospora cayetanensis</i> , микроспоридии (<i>Enterocytozoon bieneus</i>) — 0–0,3%	<i>Entameba histolytica</i> — 0–4%, лямблии — 0,9–3%

усиливающий реабсорбцию натрия, что ведет к пассивной реабсорбции воды. При альтернативном применении рисового отвара и регидратационных растворов на основе злаков начинает работать аминокислотно-натриевый переносчик, повышающий реабсорбцию электролитов и жидкости.

Инвазивная (слизисто-геморрагическая) диарея развивается при проникновении патогенных бактерий в слизистую подвздошной и толстой кишки. Бактерии быстро поглощаются макрофагами, но не гибнут в них, а начинают размножаться. Вероятность развития колита и его тяжесть после попадания возбудителя в ЖКТ зависит от его дозы, способности проникать в эпителий, размножаться внутри макрофагов, противостоять действию дефензинов (эндогенных полипептидных антибиотиков) и состояния защитных сил организма. Внутриклеточное размножение бактерий вызывает повреждение и гибель клеток и образование характерных изъязвлений слизистой.

Клиническая диагностика

Анамнез

Анамнез помогает как для дифференцирования инфекционного гастроэнтерита от других, часто более серьезных, причин рвоты и диареи у детей, так и для оценки степени дегидратации. Не существует комбинации симптомов, характерных для отдельных возбудителей. Но в некоторых случаях анамнез может также помочь в определении типа патогена, вызвавшего гастроэнтерит.

♦ **Диарея:** продолжительность диареи, частота и объем стула, время после последнего эпизода диареи, характер стула. Продолжительная диарея (более 14 дней) чаще возникает при паразитарной инвазии или неинфекционных

болезнях кишечника. Частый водянистый стул более характерен для вирусного гастроэнтерита, в то время как стул с кровью или слизью свойственен бактериальному колиту (табл. 2) [2]. У детей первых месяцев жизни кровь в стуле в небольшом количестве может встречаться и при ротавирусном гастроэнтерите. Вместе с тем, появление крови в стуле всегда настораживает в отношении воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).

♦ **Рвота:** продолжительность рвоты, кратность и характер рвоты (например, содержание в рвотных массах остатков пищи, крови, желчи), время после последнего эпизода рвоты. Если в анамнезе преобладают именно симптомы рвоты, то следует предположить другие болезни, например, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь или пилорический стеноз, или интестинальную обструкцию (в том числе грыжи, инвагинацию), поражение ЦНС, диабетический кетоацидоз или инфекцию мочевыводящих путей. Рвота желчью может свидетельствовать об интестинальной обструкции.

♦ **Выделение мочи:** повышение или снижение частоты мочеиспусканий, цвет и концентрация мочи, наличие дизурии. Выделение мочи может помочь в оценке степени обезвоживания.

♦ **Боли в животе:** локализация, характер, иррадиация, интенсивность, время возникновения боли, по мнению родителей и/или ребенка. Обычно боль, предшествующая рвоте и диарее более характерна для абдоминальной патологии, нежели для гастроэнтерита.

♦ **Признаки острой инфекционной болезни:** лихорадка, озноб, миалгии, сыпь. Эти симптомы могут свидетельствовать также о системной инфекции или сепсисе.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика диареи у детей (Таточенко В.К., 2008) [2]

Основные факторы	Диарея	
	водянистая	слизисто-кровянистая
Локализация	Тонкая кишка, просвет	Толстая кишка, стенка
Патогенез	Действие токсинов	Инвазия
Воспаление	Нет или поверхностное, без повреждения капилляров	Глубоких слоев стенки с повреждением капилляров
Секреция воды	Резко усилена	Усилена незначительно
Всасывание воды	Резко нарушено	Практически не нарушено
Учащение стула	Значительное	Незначительное
Примеси в стуле	Много воды	Слизь, часто кровь
Лейкоциты в стуле	Отсутствуют	Полинуклеары 10–25 в п.зр.
Физикальные данные	Обезвоживание, вздутие живота, урчание	Тенезмы, зияние ануса, схваткообразные боли, спазм сигмовидной кишки

♦ **Состояние и поведение:** потеря в весе, аппетит, частота и объем кормлений, наличие жажды, возбуждение, сонливость, характер плача, наличие слез при плаче.

♦ **Антибиотики:** недавнее применение антибактериальных препаратов может быть причиной развития антибиотик-ассоциированной диареи, в основе которой лежит колит, вызываемый *Clostridium difficile*.

♦ **Поездки и путешествия:** недавняя поездка в эндемичные районы может указывать на возможность редкой инфекции, в частности, паразитарной инвазии или холеры.

Физикальные данные

Физикальное обследование должно прояснить степень дегидратации и проверить предположения о диагнозе, возникшие в процессе сбора анамнеза.

♦ **Общее состояние:** вес, внешний вид, сознание, сонливость, возбудимость.

♦ **Кожа:** розеолезная сыпь на животе указывает на тифозную лихорадку (инфекция *Salmonella typhi*); появление на 6–7-й день диареи сыпи на конечностях («перчатки и носки») характерно для иерсиниоза; желтуха более вероятно ассоциируется с вирусным или токсическим гепатитом.

♦ **Слизистые:** наличие или отсутствие слез, сухость слизистых, запавшие глаза или запавший родничок; умеренные катаральные явления свойственны некоторым вирусным гастроэнтеритам; ярко выраженный катар при аденовирусной диарее.

♦ **Кардиоваскулярная система:** частота сердечных сокращений, артериальное давление, характеристики пульса, температура кожи, конечностей.

♦ **Органы дыхания:** частота и качество дыхания, наличие глубоких вздохов; запах ацетона, возникающий при выраженной дегидратации и интоксикации.

♦ **Живот:** напряжение мышц брюшной стенки, мышечная защита, аускультация живота, пальпаторно определяемое урчание в животе.

♦ **Спина:** напряжение мышц в костовертебральном углу свойственно пиелонефриту.

♦ **Ректальное исследование:** цвет стула, наличие в нем крови или слизи.

Этиология

Идентификация специфического этиологического агента, вызвавшего гастроэнтерит, часто не имеет существенного значения для терапевтической тактики. Вместе с тем это может быть полезным при дифференцировании вирусной, бактериальной, паразитарной и неинфекционной причины диареи (табл. 3). Как и прежде, вирусы остаются наиболее частыми возбудителями острого гастроэнтерита у детей как в развитых, так и в развивающихся странах. Вирусные гастроэнтериты обычно протекают с умеренной лихорадкой и рвотой, сопровождаются водянистой диареей (до 10–20 раз в сут), эти симптомы сохраняются от 3 до 8 дней.

♦ **Ротавирус** является самым значимым вирусным патогеном, вызывающим до половины всех острых гастроэнтеритов в развитых странах и 5–20% всех диарейных заболеваний в развивающихся странах.

♦ **Кишечный аденовирус** можно считать вторым по частоте среди причин вирусных гастроэнтеритов у детей в развитых странах (до 5–20%).

♦ **Норовирусы** (Норфолк) вызывают вспышки гастроэнтерита в 68–80% случаев в развитых странах.

♦ **Бактериальные патогены** обнаруживаются у небольшой части детей с гастроэнтеритами, их доля составляет около 2–10%. По сравнению с вирусным гастроэнтеритом, бактериальная инфекция чаще ассоциируется с вы-

Таблица 3. Дифференциальный диагноз острой инфекционной диареи у детей

Диабетический кетоацидоз
Гастрит или пептическая язва (язвенная болезнь)
Гемолитико-уремический синдром
Гепатит
Воспалительное заболевание кишечника
Панкреатит
Аппендицит
Инородное тело в кишечнике
Инвагинация
Пилорический стеноз
Инфекция мочевыводящих путей или пиелонефрит
Шок, сепсис
Псевдомембранозный колит
Мальротации
Непереносимость пищи
Непереносимость лактозы
Синдром мальабсорбции
Синдром раздраженной кишки

сокой лихорадкой, потрясающими ознобами, примесью крови в стуле (например, дизентерия), спастическими болями в животе, большим количеством лейкоцитов в кале.

♦ В развитых странах наиболее значимыми патогенами по частоте встречаемости являются ***Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella***, и **энтерогеморрагическими** штаммами — ***Escherichia coli* (EHEC)**. Энтерогеморрагические штаммы *E. coli* — возбудители геморрагического колита, а также ими обусловлено развитие гемолитико-уремического синдрома у детей и стариков.

♦ В развивающихся странах самой частой причиной гастроэнтерита у детей остается **энтеротоксигенная *Escherichia coli* (EHEC)**, которая обуславливает также диарею путешественников вне зависимости от возраста. Этому виду бактерий несвойственно развитие гемоколита.

♦ ***Clostridium difficile*** является важнейшей причиной развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей. Несмотря на частую колонизацию кишечника *C. difficile* у детей грудного возраста, этот вид диареи обычно не развивается в возрасте до 1 года.

♦ Холера, вызываемая ***Vibrio cholerae***, обуславливает тяжелую водянистую диарею с быстрой дегидратацией. Обычно возникает в эпидемически неблагополучных районах.

♦ Простейшие остаются еще одной причиной гастроэнтеритов у детей раннего возраста. Наиболее часты инфекции ***Giardia lamblia*** и ***Cryptosporidium***. Паразитарная диарея характеризуется водянистой диареей, но отличается от вирусных гастроэнтеритов более длительным течением и эпидемиологическим анамнезом.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Большинство детей с острой инфекционной диареей не обследуется и не получает какого-либо лечения. Клинически значимые электролитные нарушения редки у детей с умеренно выраженной дегидратацией.

Вместе с тем, у каждого ребенка, получающего внутривенную инфузию жидкостей по поводу тяжелой дегидратации, должны быть исходно исследованы электролиты, бикарбонат, мочевины и креатинин. Интересно отметить, что многие исследования показывают, что для оценки степени дегидратации значимо только изменение бикарбоната в сыворотке (< 17), в то время как показатели креатинина, мочевины, pH крови, анионы мало информативны.

Электролиты также необходимо исследовать у пациентов с умеренным эксикозом, у которых имеется несоответ-

ствии клинических и анамнестических данных о течении гастроэнтерита или у больных с «тестовой» кожей, что может свидетельствовать о гипернатриемии.

Выявление лейкоцитов в кале может помочь в диагностике дизентерии или сальмонеллеза.

Дети старше 12 мес, получавшие недавно антибактериальную терапию, должны быть обследованы на наличие токсинов *C. difficile* в кале.

У детей с затяжной водянистой диареей (> 14 дней) или находившихся в путешествии в эндемичных районах необходимо исследовать стул на наличие паразитов.

Любой ребенок с признаками системной инфекции должен быть обследован. Обследование в этом случае должно включать общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, посев крови. По показаниям выполняются посев мочи на стерильность, рентгенограмма грудной клетки, люмбальная пункция.

Рентгенография живота не показана при обследовании и лечении острого гастроэнтерита. Если клиницист на основании клинико-анамнестических данных подозревает другой диагноз, то необходимо провести рентгенологическое исследование.

Оценка степени дегидратации

Обследование при остром гастроэнтерите должно включать оценку степени обезвоживания ребенка. Большинство рекомендаций основано на оценке степени дегидратации по количеству дефицита жидкости в организме:

легкая (3–5%), умеренная или среднетяжелая (6–9%) и тяжелая (> 10%) (табл. 4) [3].

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует упрощенную схему для врачей и социальных работников, которая позволяет классифицировать дегидратацию на тяжелую, умеренную и ее отсутствие (табл. 5) [4]. Метаанализ 13 исследований, изучавших значимость симптомов эксикоза, показал, что только лишь более продолжительное наполнение капилляров (> 2 сек), сниженный тургор тканей и аномальное дыхание (гиперпноэ) имеют статистически значимый позитивный и негативный прогностический коэффициент для оценки степени дегидратации у детей [5]. Исследование Gorelick M.H. и соавторов показало валидность комбинации из 10 признаков и симптомов, сходных с теми, что приведены в таблице 4 [5]. Присутствие 3 или более признаков у пациента имеет чувствительность 87% и специфичность 82% для оценки умеренной дегидратации. Наличие 7 или более признаков имеет чувствительность 82% и специфичность 90% для диагностики тяжелой дегидратации.

Лечение

Оральная регидратация

Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN) и Всемирная организация здравоохранения рекомендуют оральные регидратационные растворы в качестве лечения выбора для детей с гастроэнтеритами легкого и среднетяжелого течения [1]. Эта рекомен-

Таблица 4. Оценка степени дегидратации

Параметры	Легкая (3–5%)	Средняя (6–9%)	Тяжелая (≥ 10%)
Артериальное давление	Норма	Норма	Норма или снижено
Пульс	Норма	Слегка ослаблен	Умеренно ослаблен
ЧСС	Норма	Повышена	Повышена
Тургор	Норма	Снижен	Снижен
Родничок	Норма	Западает	Западает
Слизистые	Небольшая сухость	Сухие	Сухие
Глаза	Норма	Западают	Глубоко запавшие
Конечности	Нормальное кровообращение	Снижение кровотока	Холодные
Сознание	Норма	Вялость	Сонливость, сопор
Мочевыделение	Частота снижена	> 1 мл/кг/ч	< 1 мл/кг/ч
Жажда	Слегка снижена	Умеренно снижена	нет

Таблица 5. Оценка степени дегидратации (ВОЗ) [4]

Тяжелая дегидратация	Два из следующих признаков: • сонливость, нарушение сознания • запавшие глаза • неспособность пить или пить неохотно • кожная складка расправляется очень медленно
Умеренная дегидратация	Два из следующих признаков: • беспокойство, возбуждение • запавшие глаза • жажда, пьет жадно • кожная складка расправляется медленно
Нет дегидратации	Не достаточно признаков, чтобы классифицировать состояние как дегидратацию

дация основана на большом количестве рандомизированных исследований и мета-аналитических данных. По данным одного крупного мета-анализа, включавшего 1545 детей с легкой и среднетяжелой регидратацией, проведение оральной регидратации, по сравнению с парентеральной способствовало меньшему пребыванию детей в стационаре и сопровождалось меньшей частотой нежелательных явлений, в том числе судорог и летальных исходов [6–8].

В случае отсутствия или минимальной выраженности дегидратации проведение регидратационной терапии не требуется. При выраженной дегидратации необходимо восполнение потерь жидкости из расчета 50–100 мл/кг веса оральным регидратационным раствором в течение 4 ч, в последующем регидратация осуществляется из расчета восполнения суточной физиологической потребности в жидкости + 10 мл/кг на каждый стул и 2 мл/кг на каждый эпизод рвоты. Оральный регидратационный раствор вводится в небольших количествах — примерно 5 мл каждые 1–2 мин — при помощи чайной ложки, шприца, пипетки. Если пациент хорошо удерживает жидкость, можно постепенно увеличить порции регидратационного раствора. Если больной не может удержать жидкость вследствие неукротимой рвоты, то альтернативой является введение регидратационного раствора через назогастральный зонд. Многочисленные клинические исследования показали, что регидратация через назогастральный зонд не менее эффективна, чем внутривенная, но имеет при этом меньше побочных явлений [9].

Пациенты с умеренной дегидратацией должны наблюдаться врачом в динамике для регулярной оценки адекватности потребления жидкости на фоне сохраняющихся потерь. При тяжелой дегидратации необходима срочная госпитализация и проведение парентеральной (внутривенной) регидратации. При внутривенной регидратации назначается повторное болюсное введение 20 мл/кг лактат-рингеровского раствора или физиологического раствора до тех пор, пока не будут восстановлены гемодинамические показатели и ментальный статус. Должны контролироваться в динамике сывороточные уровни электролитов, бикарбоната, креатинина и мочевины, глюкозы. В дальнейшем регидратация должна продолжаться орально, поскольку она значительно реже осложняется развитием гипо- и гипернатриемии, по сравнению с внутривенной.

Проведенные исследования показывают, что применение **оральных регидратационных растворов (ОРР) с уменьшенной осмоляльностью** (< 250 ммоль/л) ассоциируется с меньшей потребностью в парентеральной регидратации, меньшей кратностью стула и меньшей частотой рвоты, по сравнению с регидратацией стандартными растворами у пациентов с нехолерным гастроэнтеритом [10, 11]. Больные холерой чаще имеют гипонатриемию при регидратации оральными регидратационными растворами со сниженной осмоляльностью, по сравнению со стандартной, в то время как преимуществ у пациентов с другой этиологией гастроэнтеритов не выявлено [12]. Существуют многочисленные официальные формы оральных регидратационных растворов со сниженной осмоляльностью. В домашних условиях можно приготовить такой раствор из расчета 3 г (1 чайная ложка) соли и 18 г (6 чайных ложек) сахара на 1 литр чистой воды.

В отношении **вскармливания** общепринятой точкой зрения является скорейшее возвращение детей с гастроэнтеритом к обычной для них диете. Раннее возвращение к нормальному рациону способствует меньшей продолжительности болезни. Дети на грудном вскармливании должны получать грудное молоко в течение всего периода проведения поддерживающей регидратации. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, должны на-



BOSNALIJEK

ЭНТЕРОФУРИЛ

Безопасен для
детей грудного возраста

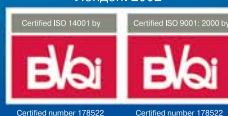
Эрадикация *Helicobacter Pylori*

Важнейшая составляющая терапии
дисбактериоза кишечника

Не имеет альтернатив в период
установления причин диареи



Золотая Корона Качества
Лондон. 2002



энтерофурил
нифуоксазид

суспензия 90 мл
капсулы 100 мг
капсулы 200 мг

П№ 01 4624/02-2002 от 15.12.2002
П№ 01 4624/01 от 11.01.2005

чать получать молочную смесь по окончании первой регидратационной фазы (в идеале через 2–4 ч). Такой же подход применим к детям, получающим прикорм. Следует избегать жирной и очень сладкой пищи. По результатам исследований для большинства младенцев не выявлено преимуществ при замене молочного питания на безлактозные смеси на период болезни. Точно так же не ускоряют выздоровление и специфические диеты типа BRAT (бананы, рис, яблочное пюре и тосты).

Лекарственное лечение

Фармакотерапия может быть направлена на причину болезни, а также иметь целью уменьшение симптомов, предотвращение осложнений. **Антидиарейные** средства (в т.ч. каолин-пектин, активированный уголь) не укорачивают диарею и не влияют на объем потерь жидкости и скорость выздоровления. Из большого числа сорбентов ESPGHAN рекомендовало только Смекту, которая укорачивает длительность диареи в среднем на 1 сут. Средства, замедляющие моторику кишечника (лоперамид), противопоказаны при острых диареях у детей, поскольку высок риск побочных эффектов, включающих илеус, сонливость, тошноту (летальность до 1%).

Пробиотики представляют собой живые микробные пищевые добавки, обычно используемые для предотвращения острой диареи. Предположительными механизмами действия являются синтез факторов антимикробной защиты, конкуренция с микробами за питательные вещества, модификация токсинов и стимуляция неспецифического иммунного ответа. Проведены большие исследования, опубликованы результаты двух мета-анализов, которые выявили эффект пробиотиков (особенно *Lactobacillus GG*) в отношении сокращения продолжительности диареи у детей с острыми гастроэнтеритами [13, 14].

В ряде исследований, проведенных преимущественно в развивающихся странах, была показана эффективность **цинк-содержащих** добавок, в виде сокращения продолжительности и тяжести диареи у детей с острым гастроэнтеритом, а также уменьшение рецидивов диареи [15]. Считается, что в развитых странах назначение цинка при диарее показано только у истощенных детей.

Применение **противорвотных** средств, в частности ондасетрона, способствует снижению кратности рвоты, улучшает адекватность оральной регидратации, снижает потребность во внутривенной регидратации и укорачивает пребывание детей в отделении неотложной помощи [16]. Пока данных об эффективности противорвотных средств у детей не много; ондасетрон разрешен к применению у детей > 8 кг, трописетрон с 2-х лет.

При спастических болях в животе можно использовать **спазмолитики** (дротаверин, пинаверума бромид). Хороший эффект показан у **ингибитора энкефалиназ** ацеторфана, препарат снижает секрецию жидкости в кишечнике и длительность диарейного синдрома.

Поскольку антибиотики эффективны только при бактериальных инфекциях, их применение при ОРВИ и вирусных диареях должно быть сокращено. Неоправданно широкое их использование нарушает микробиоценоз, способствует нарастанию устойчивости флоры, повышает риск побочных явлений, а при применении на 1-м году — риск развития атопических болезней [2]. Противомикробную терапию при острых кишечных инфекциях не рекомендуют ВОЗ, ESPGHAN [1]. Антибиотики не действуют на вирусы и полирезистентную флору, затягивая лишь период бацилловыделения и снижая внимание к гидратации. Тем не менее, антибиотики используют недопустимо широко — в США более чем у 10%, в России — у 85% детей с ОКИ, причем 37% — это аминогликозиды, которые, как и полимиксин, при приме-

ме внутрь подавляют нормальную флору, утяжеляя процесс [2]. Даже в случаях, когда вероятно бактериальная этиология диареи, антибиотики могут быть неэффективны (*Campylobacter*), могут способствовать формированию носительства инфекции (*Salmonella*), могут увеличивать риск развития гемолитико-уремического синдрома (ЕНЕС).

При кишечных инфекциях антибиотики показаны только в группах риска и при тяжелом течении болезни (препараты выбора — цефалоспорины III поколения, в т.ч. пероральные), такие больные госпитализируются. Аминогликозиды применяются в основном при внутрибольничных инфекциях в сочетании с ампициллином (энтерококковая инфекция), с цефалоспорином I поколения (стафилококк), цефалоспорином III поколения (кишечная флора). Аминогликозиды внутрь при инвазивной инфекционной диарее не эффективны (они не всасываются), при неинвазивных их эффект не доказан. Парентерально их лучше вводить 1 раз в сут [17].

Антибактериальное лечение показано при диарее путешественников, холере и тифах, при тяжелых формах шигеллеза, сальмонеллеза, иерсиниоза. Эффективность фагов против шигелл и сальмонелл не доказана. Йод-хинолиновые препараты токсичны. При лямблиозе препаратом выбора остается метронидазол 35–50 мг/кг/сут. Доказана эффективность нитазоксанида при криптоспориidioзе, есть данные о его хорошем эффекте при ротавирусном гастроэнтерите (в культуре тканей) [18].

При шигеллезе лечение антибиотиками укорачивает период лихорадки на 1–2 дня, они показаны при тяжелых формах и у детей первых месяцев, истощенных, ВИЧ-позитивных. Шигеллы часто устойчивы к ампициллину и ко-тримоксазолу, поэтому используют азитромицин 12 в дозе мг/кг/сут в первый и 6 мг/кг/сут в 2–5-й дни лечения, налидиксовую кислоту 60 в дозе мг/кг/сут, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон 50 мг/кг/сут, цефиксим 8 мг/кг/сут). Эффективен ципрофлоксацин 3–5 дней (18 лет); ВОЗ признала его безопасность в любом возрасте при дизентерии Григорьева–Шига в дозе 0,2 г 2 раза в день [2, 19].

У пациентов с положительными результатами посева стула или при подозрении на развитие псевдомембранозного колита (*C. difficile*) антибактериальная терапия должна быть незамедлительно прекращена. В таком случае назначаются метронидазол 30 мг/кг/сут в течение 7 дней (препарат выбора) или ванкомицин внутрь при резистентных формах (препарат резерва).

Тетрациклин 50 мг/кг/сут в течение 3 дней и доксициклин 6 мг/кг/сут остаются препаратами выбора при лечении холеры, хотя они и не рекомендуются для детей младше 8 лет. Альтернативными средствами являются эритромицин и ципрофлоксацин.

В России сегодня большой популярностью у врачей и пациентов пользуется нифуроксазид (Энтерофурил, Bosnalijek, Босния и Герцеговина). Этот препарат для лечения кишечных инфекций был запатентован в США еще в 1966 году. Нифуроксазид — производное нитрофурана. Механизм его действия связан с нарушением процесса клеточного дыхания бактерий и ингибированием биосинтеза ДНК (в меньшей степени — РНК) в микробной клетке. В зависимости от концентрации он может оказывать бактериостатическое или бактерицидное действие. По клинической эффективности нитрофураны уступают большинству применяемых в настоящее время антимикробных лекарственных средств. Важным достоинством нифуроксазида является медленное развитие устойчивости к нему микроорганизмов. Имеются данные, что он не влияет на сапрофитную флору, не нарушает равновесия нормальной кишечной флоры [20]. После приема внутрь практически не абсорбируется в ЖКТ, достигает

высоких концентраций и проявляет свое антибактериальное действие только в просвете кишечника, полностью выводится с калом. Важно, что препарат всасывается незначительно только в случае неповрежденной слизистой оболочки кишечника.

Областью применения нифуроксазида являются кишечные инфекции бактериальной этиологии: дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, паратиф; а также лямблиоз и кишечный амебиоз. Препарат не используется при других глистных инвазиях. Нифуроксазид можно эффективно использовать при диарее путешественников [21].

Необходимо помнить, что нифуроксазид, как и любой другой антимикробный препарат, не является заменой оральной регидратации, а также не влияет на вирусные гастроэнтериты. Нецелесообразно использовать его рутинно при любой инфекционной диарее у детей, особенно учитывая возможные аллергические реакции на препараты нитрофуранового ряда.

Стационарное лечение

Стационарное лечение включает контроль за количеством потерь и потреблением жидкости, возмещение дефицита жидкости и продолжающихся потерь, проведение оральной регидратации. Госпитализация показана всем детям с острым гастроэнтеритом в следующих ситуациях:

- имеются признаки тяжелой дегидратации;
- ухаживающие за ребенком лица не в состоянии осуществлять адекватную оральную регидратацию или необходимое лечение в домашних условиях;
- невозможность осуществления оральной регидратации в связи с неукротимой рвотой или неадекватным приемом оральных регидратационных растворов;
- неэффективность лечения с нарастанием диареи или дегидратации, несмотря на проведение адекватной оральной регидратации;
- имеются показания для постоянного наблюдения за пациентом, например, ранний возраст, отсутствие точ-

ного диагноза, интоксикация, фебрильная лихорадка, кровь в стуле.

Дети с легкой и умеренной дегидратацией, дети младше 6 мес, дети с высокой частотой стула/рвоты должны наблюдаться в стационаре не менее 4–6 ч, прежде чем будут отпущены домой [22].

Дальнейшее наблюдение за пациентом в амбулаторных условиях

Родители должны быть предупреждены о необходимости продолжать прием ОРР дома. Грудное вскармливание или вскармливание молочными смесями детей до года должно быть продолжено, и дети должны вернуться к своему обычному рациону питания как можно быстрее. Родители также должны быть проинструктированы о признаках дегидратации для своевременного обращения за помощью при необходимости. Они должны обратиться к врачу в случае нарастания дегидратации или при неадекватном приеме ОРР, а также если у ребенка появятся боли в животе, фебрильная температура, диарея будет сохраняться дольше 14 дней.

Особые рекомендации для врачей

Несвоевременная диагностика аппендицита, инвагинации или кишечной непроходимости чревата серьезными осложнениями для пациента, вплоть до летального исхода. Клинические признаки, исключающие эти грозные диагнозы, должны быть тщательно оценены у каждого больного с острой диареей и так же аккуратно задокументированы врачом. Основой лечения острой инфекционной диареи у детей является проведение адекватной регидратации. Антидиарейные средства имеют побочные эффекты и в большинстве случаев в них нет необходимости. Чаще всего дети с острой инфекционной диареей не нуждаются в антимикробной терапии. Риск и польза антимикробного средства должны быть тщательно оценены врачом при назначении ребенку с инфекционной диареей в каждом конкретном случае.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ESPGHAN Report. — J. Pediatric Gastroenter. Nutr. — 2008. — V. 46, Suppl. 2. — S81–122.
2. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. — М., 2008.
3. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis // Pediatrics. — 1996. — V. 97, № 3. — P. 424–435.
4. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers — 4th revision. — 2005.
5. Gorelick M.H., Shaw K.N., Murphy K.O. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children // Pediatrics. — 1997. — V. 99, № 5. — P. 6.
6. Fonseca B.K., Holdgate A., Craig J.C. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2004. — V. 158, № 5. — P. 483–490.
7. Spandorfer P.R., Alessandrini E.A., Joffe M.D. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial // Pediatrics. — 2005. — V. 115, № 2. — P. 295–301.
8. Bellemare S., Hartling L., Wiebe N. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials // BMC Med. — 2004. — V. 2. — P. 11.
9. Yiu W.L., Smith A.L., Catto-Smith A.G. Nasogastric rehydration in acute gastroenteritis // J. Paediatr. Child Health. — 2003. — V. 39, № 2. — P. 159–161.
10. Hahn S., Kim S., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002. — V. 1. — CD002847.
11. Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review // BMJ. — 2001. — V. 323, № 7304. — P. 81–85.
12. Murphy C., Hahn S., Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — CD003754.
13. Allen S.J., Okoko B., Martinez E. Probiotics for treating infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — CD003048.
14. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — V. 33, Suppl. 2. — S17–25.
15. Dutta P., Mitra U., Datta A. et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea // J. Trop. Pediatr. — 2000. — V. 46, № 5. — P. 259–263.
16. Freedman S.B., Adler M., Seshadri R. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354, № 16. — P. 1698–1705.
17. Contopoulos-Ioannidis D.G. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis // Pediatrics. — 2005. — V. 115, № 3. — P. 827.
18. Phavichitr N., Catto-Smith A. Acute gastroenteritis in children: what role for antibacterials? // Paediatr. Drugs. — 2003. — V. 5 (5). — P. 279–290.
19. Armon K., Stephenson T., MacFaul R. et al. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management // Arch. Dis. Child. — 2001. — V. 85, № 2. — P. 132–142.
20. Buisson Y., Larribaud J. Effects of nifuroxazide on fecal flora in healthy subjects // Therapie. — 1989. — V. 44, № 2. — P. 123–126.
21. Bouree P., Kouchner G. Trial chemoprophylaxis of traveler's diarrhea using nifuroxazide // Pathol. Biol. — 1986. — V. 34 (5 Pt 2). — P. 669–671.
22. Pediatric Gastroenteritis, Article by A. Levine, eMedicine — PediatricsArticle, Last Updated. — Jun, 2008.

Е.М. Булатова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Комментарий к статье А.Н. Пампуры и Е.Е. Варламова «Первичная профилактика аллергических болезней у детей»

104



Ведущая рубрики:

Булатова Елена Марковна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
поликлинической педиатрии
Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии,
главный специалист по питанию
детей Комитета по
здравоохранению Правительства
Санкт-Петербурга
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 542-51-21

му вопросу позволяет обнаружить разнонаправленные результаты исследований эффективности профилактики аллергии за счет грудного вскармливания. Однако, сопоставляя количество исследований и, в особенности, качество дизайна научных работ на эту тему, роль грудного вскармливания в отношении профилактики ряда аллергических болезней остается значимой.

В последние десятилетия наблюдается отчетливый рост распространенности аллергических заболеваний. Прежде всего, эти проблемы касаются стран с высоким уровнем гигиены. В связи с этим поиск путей профилактики аллергии является чрезвычайно актуальным. В статье — обзоре А.Н. Пампуры и Е.Е. Варламова приводятся интересные результаты современных научных исследований, оценивающих протективные, в отношении аллергопатологии, возможности грудного молока и профилактические свойства различных специализированных продуктов — частично и высокогидролизированных детских формул. Действительно, детальный анализ научной литературы по данно-

В то же время, при появлении новых детских формул, являющихся носителями функциональных свойств, возможно, различия в эффектах от грудного и искусственного вскармливания становятся не столь разительными, как мы наблюдали в прошлом.

Стратегия создания детских формул, оставаясь неизменной в плане «золотого стандарта» — грудного молока, обогатилась пониманием того, что продукты для вскармливания детей с рождения должны быть, во-первых, нестерильными (то есть содержащими младенческие пробиотические штаммы бифидобактерий), во-вторых, — белок в них должен быть лишен видоспецифичности, свойственной исходному сырью.

В статье подняты очень важные в практическом плане проблемы питания беременных и кормящих женщин, так как современные рекомендации о целесообразности элиминационных диет у данных категорий пациентов в различных странах существенно различаются.

В этом вопросе мы предпочитаем занять позицию зарубежных специалистов, так как считаем ее в большей мере научно обоснованной. Новые данные о том, что высокая антигенная нагрузка рационов беременной женщины препятствует сенсibilизации плода за счет блокирования материнскими иммуноглобулинами G иммуноглобулинов класса E, диктует пересмотр диетических рекомендаций в сторону отхода от элиминационных диет для беременных, традиционно принятых в отечественной нутрициологии.

Напротив, в отношении питания ребенка, имеющего проявления аллергии или из группы риска по аллергическим заболеваниям, доказательно рекомендована практика вскармливания, содействующая как можно более поздней встрече с пищевым аллергеном, но не препятствующая формированию пищевой толерантности.

А.Н. Пампура, Е.Е. Варламов

ФГУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии
Росмедтехнологий», Москва

Первичная профилактика аллергических болезней у детей

Контактная информация:

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии

ГУН Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: (495) 484-45-54, e-mail: apampura@pedklin.ru

Статья поступила: 08.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Профилактика аллергических заболеваний — актуальная педиатрическая проблема. Распространенность пищевой аллергии у детей раннего возраста составляет 6–8%. В статье изложены современные взгляды на возможности диетопрофилактики данной патологии у детей, в том числе путем применения гипоаллергенных питательных смесей.

Ключевые слова: пищевая аллергия, профилактика, аллергические заболевания, пребиотики, дети.

105

Профилактика аллергических болезней, в частности, связанных с пищевой аллергией, является одной из актуальных педиатрических проблем. Распространенность пищевой аллергии у детей раннего возраста составляет 6–8%. Для этого возраста клинически значимым, с точки зрения развития аллергических болезней, представляется ограниченный спектр пищевых продуктов: молоко, куриное яйцо, рыба, соя, арахис, пшеница. Так, распространенность аллергии к белкам коровьего молока составляет приблизительно 2,5% [1], куриного яйца — 1,3%. Однако, с высокой долей вероятности можно говорить, что в настоящее время увеличивается распространенность аллергии и к другим пищевым продуктам. Важным представляется значение пищевой аллергии как одного из предрасполагающих факторов дальнейшего развития ингаляционной аллергии.

Диетопрофилактика аллергических болезней может быть направлена на предотвращение сенсибилизации,

развития и прогрессирования данной патологии. Таким образом, цели диетопрофилактики заключаются в снижении вероятности возникновения различных аллергических заболеваний, риска развития новых аллергических симптомов у больных, тяжести течения аллергических заболеваний и доли пациентов с тяжелыми заболеваниями, а также в увеличении длительности ремиссии и улучшении качества жизни пациентов. Выделяют несколько вариантов профилактики аллергических болезней:

- первичная профилактика — предупреждение возникновения аллергических заболеваний у здоровых детей;
- вторичная профилактика — предупреждение обострений болезни и дальнейшего ее прогрессирования;
- третичная профилактика — предотвращение неблагоприятных исходов аллергических болезней (летальность, инвалидность и наличие осложнений) у больных с тяжелым течением болезней.

A.N. Pampura, Ye.Ye. Varlamov

Moscow Research Institute of Paediatrics and Paediatric Surgery, Russian Medical Technologies, Moscow

Initial allergy prevention in children

Allergy prevention is an urgent pediatric issue. Food allergy spread among infants amounts to 6–8%. This review highlights the modern viewpoints on diet prevention of this pathology among children, including by means of the hypoallergic nutritional formulas.

Key words: food allergy, prevention, allergies, prebiotics, children.

При рассмотрении возможностей диетопрофилактики аллергических болезней необходимо учитывать ряд ключевых моментов, определяющих успешность проводимых мероприятий. К этим позициям относятся: выявление группы детей, имеющих высокий риск развития аллергических болезней; демонстрация эффективности интервенционной стратегии; использование адекватных вмешательств; минимизация неблагоприятных эффектов; получение рентабельных результатов.

Наиболее перспективной представляется разработка первичной профилактики, а ее результаты обязательно должны рассматриваться с учетом контингента детей, к которым она применяется. Общеизвестно, что первичная профилактика аллергических заболеваний должна проводиться только детям из группы высокого риска. Вместе с тем, используемые в настоящее время критерии (наличие аллергических заболеваний у родителей и/или сибсов) определения детей группы высокого риска приводят, с учетом роста распространенности патологии, к значительному расширению доли популяции, в которой надо проводить первичную профилактику. Так, если группа риска формируется на основании наличия аллергического заболевания только у одного из родителей согласно критериям ESPACI и ESPGHAN [2], то в эту когорту войдет до 30–40% детей [3]. Более того, если в дальнейшем группа риска будет основываться только на критериях наследственной отягощенности, то очевидный рост распространенности аллергических заболеваний приведет к тому, что не менее 50% детей раннего возраста будут нуждаться в проведении первичной профилактики.

В настоящее время наиболее оптимален комплексный подход к формированию группы высокого риска, который позволяет сократить количество детей, нуждающихся в первичной профилактике.

Так, если у обоих родителей имеются аллергические болезни, или у одного из родителей и/или у одного или более сибсов имеет место тяжелое аллергическое заболевание (круглогодичное или не менее 2 аллергических заболеваний) в сочетании с высоким уровнем IgE (не менее 0,3 кУ/л) в пуповинной крови ребенка, то группа риска составит 8–10% от всех новорожденных. Если для отбора группы риска использовать только вышеперечисленные критерии наследственной отягощенности по атопическим заболеваниям, то эти дети составят 16–20% от всех родившихся.

В рекомендациях, предложенных AAP [4], ESPACI и ESPGHAN [2], указывается неэффективность исключения основных продуктов из диеты матери во время беременности. Мета-анализ исследований влияния элиминационных диет матерей во время беременности и лактации, проведенный до октября 2002 г., позволил авторам сделать вывод об отсутствии протективного эффекта исключения определенных продуктов матерью во время беременности по отношению к частоте развития атопической экземы в течение первых 12–18 мес жизни [5]. Вместе с тем, нам импонирует мнение отечественных исследователей [6], базирующееся на большом клиническом опыте, настоятельно рекомендующих необходимость соблюдения беременной женщиной элиминационной диеты. К сожалению, отечественными авторами не было проведено рандомизированных исследований.

Исключение арахиса, не относящегося к основным пищевым продуктам, вероятно, представляет собой особую ситуацию, так как доказана связь между потреблением арахиса матерями в течение беременности, кормления грудью и уменьшением возраста дебюта манифестации

аллергии на арахис [7]. Это обосновало рекомендацию исключения арахиса из питания беременных. Однако, первый клинический опыт после принятия в Великобритании на правительственном уровне рекомендаций по исключению арахиса не показал эффективности данного мероприятия. В ходе этого исследования было проведено наблюдение за когортой, состоящей из 858 детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, и, в результате, не было отмечено связи между потреблением арахиса женщинами в течение беременности и развитием повышенной чувствительности к данному продукту у детей раннего возраста [8].

Общеизвестным профилактическим мероприятием является проведение естественного вскармливания. Считается, что защитный эффект грудного вскармливания может быть обусловлен следующими факторами: снижением экспозиции инородных белков, секреторным IgA, содержащимся в грудном молоке (защищает от чужеродных протеинов и микроорганизмов), растворимыми факторами, которые индуцируют созревание кишечного барьера и иммунного ответа. Причем резистентность секреторного IgA к протеолизу в пищеварительном тракте и снижение протеолитической активности в кишечнике ребенка первого года жизни позволяют секреторному IgA взаимодействовать в желудочно-кишечном тракте с чужеродными белками.

Однако, если рассматривать отдельно компоненты грудного молока, то выявляется, что одни субстраты, вероятно, являются защитными, другие — вызывают обратный эффект. Концентрация цитокинов и хемокинов в грудном молоке матери также может характеризовать иммуномодулирующие свойства женского молока. Например, интерлейкины 4, 5, 13, вовлеченные в процесс синтеза IgE и активацию эозинофилов, присутствуют в больших концентрациях в молоке матерей с атопией, по сравнению с уровнем этих веществ в грудном молоке матерей, не страдающих аллергическими заболеваниями. ТФР-β, один из основных цитокинов грудного молока [9], повышает способность детей грудного возраста продуцировать IgA против β-лактоглобулина, казеина, глиаина и овальбумина [10]. Растворимый CD14, находящийся в грудном молоке в высоких концентрациях, вероятно, может предотвращать развитие аллергических болезней, и считается, что он занимает важное место в развитии Th1-иммунного ответа против бактерий [11].

Соотношение полиненасыщенных жирных кислот и полиаминов может оказывать влияние на аллергенность или иммунопротективность грудного молока. Высокое соотношение арахидоновой и эйкозопентаеновой кислот может влиять на развитие аллергии у детей [12]. Развитие атопического дерматита и аллергии к коровьему молоку у детей раннего возраста может быть связано с повышенным уровнем эозинофильного катионного белка в грудном молоке у кормящей матери [13].

В настоящее время неясно, как эти различные факторы могут влиять на возможность развития аллергических заболеваний в конкретных парах мать–дети. При этом особого внимания заслуживают пары, в которых матери имеют то или иное аллергическое заболевание.

Попытки профилактики аллергических заболеваний широко обсуждаются в литературе на протяжении последних 30–40 лет. Вместе с тем, первое исследование, посвященное превентивному эффекту естественного вскармливания на развитие аллергических заболеваний, было проведено еще в 1936 г. Grulee C.G., Sanford H.N. [14]. В ходе проведения этой работы было установлено, что у детей, находящихся на естественном вскармливании, распрост-



Формирование иммунной системы



Укрепленная иммунная система

ЧТО ТАКОЕ IMMUNOFORTIS®?

IMMUNOFORTIS® — уникальный комплекс пребиотиков (натуральных пищевых волокон)¹.

ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ПОДТВЕРЖДЕНО КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ.*

- ✓ Укрепляет иммунную систему ребенка.
- ✓ Снижает риск возникновения респираторных и кишечных инфекций².

ВАЖНО: ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СМЕСИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ. НЕСОБЛЮЖДЕНИЕ 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

Консультация по детскому питанию 8-800-200-33-88
Информация только для медицинских работников.



Реклама. Товар сертифицирован.

раненность атопического дерматита была в семь раз ниже по сравнению с теми, кто получал коровье молоко. В дальнейшем способность грудного молока к предупреждению развития атопического дерматита была подтверждена рядом исследований.

Lucas A. et al. [15] провел первое рандомизированное проспективное исследование, изучившее роль грудного вскармливания в профилактике аллергии. 446 недоношенных детей были рандомизированы на две группы: одна группа получала грудное молоко, другая — смесь на основе коровьего молока. У 41% детей из группы риска (сформированной на основании наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям), получавших смесь на основе коровьего молока, развились аллергические реакции в возрасте 18 мес, по сравнению с 16% детей, получавших грудное молоко. В то же время во всей когорте, в которую входили дети, не включенные в группу риска, не было найдено различий в развитии аллергических симптомов или аллергии к белкам коровьего молока в зависимости от диеты.

У детей из общей популяции грудное вскармливание в течение первых 6 мес ассоциировалось со снижением частоты экземы и пищевой аллергии в возрасте 1 и 3 лет, в сравнении с детьми, которые получали грудное молоко менее 3 мес [16]. Кроме того, было установлено снижение тяжести респираторной аллергии к 17-летнему возрасту. Однако, последнее положение, вероятно, менее значимо, так как оценка респираторной аллергии была не достаточно четкой.

В проспективном исследовании, в котором участвовало 4089 детей, находившихся исключительно на грудном вскармливании не менее 4 мес, выявлялась меньшая вероятность развития бронхиальной астмы (OR 0,7) и атопического дерматита (OR 0,8), а также развития поливалентной аллергии в течение первых двух лет жизни [17]. Исключительно грудное вскармливание продолжительностью более 4 мес снижает риск развития экземы в 4-летнем возрасте (OR 0,78) вне зависимости от наличия бронхиальной астмы, сенсибилизации к наиболее распространенным аллергенам, наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. В особенности выраженное снижение риска развития экземы было установлено для детей первых 2 лет жизни (OR 0,59). Кроме того, отмечено снижение вероятности развития аллергического марша [18].

В противоположность изложенному выше, некоторые исследования продемонстрировали отсутствие или даже увеличение риска развития аллергических заболеваний при грудном вскармливании. Это было показано, как в отношении развития бронхиальной астмы [19], так и атопического дерматита [20].

Так, в проспективном, но нерандомизированном исследовании [20] было показано, что новорожденные с высоким уровнем IgE в пуповинной крови имели более высокий риск развития сенсибилизации к аллергенам куриного яйца в том случае, если грудное вскармливание продолжалось более 5 мес. При наличии сочетания высокого уровня IgE в пуповинной крови и отягощенного по аллергии семейного анамнеза была отмечена более высокая частота атопического дерматита к 1 году жизни у детей, находившихся на естественном вскармливании в течение года.

При наблюдении группы новозеландских детей ($n = 1037$) было установлено, что грудное вскармливание более 4 нед ассоциировано со значительным повышением риска развития бронхиальной астмы в возрасте от 9 до 26 лет (OR 1,8) и сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам

в 13 лет (OR 1,9) [19]. Вместе с тем, в данном исследовании можно отметить ряд методических особенностей, которые не позволяют однозначно оценить его результаты. Так, информация о грудном вскармливании собиралась ретроспективно через 3 года после рождения, учитываемая длительность грудного вскармливания составляла только 4 нед, наследственная отягощенность по аллергическим болезням не была конкретизирована, более 40% детей выбыли из наблюдения.

В многоцентровом исследовании MAS оценивалось влияние длительности грудного вскармливания на развитие атопического дерматита у детей ($n = 1300$) во временном промежутке с рождения до 7 лет [21]. Было показано, что вероятность наличия атопического дерматита увеличивается в течение первых 7 лет жизни с каждым последующим месяцем грудного вскармливания. Эта взаимосвязь была отмечена при естественном или смешанном вскармливании продолжительностью не менее 1 мес.

В проспективном исследовании, включавшем более 8300 детей, не было отмечено влияния исключительно грудного вскармливания на развитие атопического дерматита на первом году жизни у детей, в том числе и с наследственной отягощенностью по атопическим заболеваниям [22].

Рядом авторов в развитых странах был проведен мета-анализ проспективных исследований (выполненных с 1966 по 2000 гг.) влияния исключительно грудного вскармливания на развитие аллергических заболеваний [23, 24]. Оценено влияние естественного вскармливания на развитие атопического дерматита (18 работ, включивших более 4000 детей, период наблюдения — от 1 до 5 лет) и на формирование бронхиальной астмы (12 исследований, включивших более 8000 детей, период наблюдения — от 1 до 8,4 лет). Рассматривались работы, которые удовлетворяли следующим критериям: слепой метод формирования групп с оценкой анамнеза не позднее 12 мес после рождения ребенка, грудное вскармливание не менее 3 мес, наличие конкретного диагноза, установленное время начала заболевания, слепая оценка результатов исследования, учет различных дополнительных факторов. Был установлен защитный эффект грудного вскармливания в отношении атопического дерматита во всей группе и, в особенности, у детей из группы риска (OR 0,58) [23]. При этом подобный эффект отсутствовал у детей без наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Грудное вскармливание оказывало протективное действие и в отношении развития бронхиальной астмы у детей из группы риска, однако, этот эффект не обнаруживался у детей, не входивших в группу риска [23]. Грудное вскармливание не оказывало влияния на развитие аллергического ринита, в том числе у детей из группы риска [24]. Представленные данные о неоднозначной оценке профилактического эффекта естественного вскармливания на развитие аллергии могут объясняться различиями в дизайнах исследований, а также особенностями влияния воздействия грудного молока на иммунную систему ребенка. Вероятно, грудное молоко в зависимости от множества факторов, может играть как защитную, так и провоцирующую (ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 13, эозинофильный катионный протеин и т.д.) роль в формировании аллергических заболеваний.

Позитивный эффект естественного вскармливания обосновывает вопрос о необходимости ограничения диеты матери во время лактации. Хорошо известно, что пищевые белки абсорбируются из кишечника и могут секретироваться в грудное молоко. Антигены коровьего молока (β -лактоглобулин, казеин и γ -глобулин) [25], овальбумин куриного яйца [26], глиадин [27], белки арахиса [28] обна-

руживаются в большинстве образцов грудного молока от матерей, независимо от наличия у них аллергических заболеваний в течение 1–6 ч после потребления соответствующих пищевых продуктов. Так, β -лактоглобулин коровьего молока (в концентрации 0,84–14,5 нг/л; медиана 4,2 нг/л) может быть определен в грудном молоке у 95% лактирующих женщин [29]. Вероятно, этих количеств антигенов достаточно для того, чтобы вызвать сенсибилизацию. Так, специфические IgE к белкам коровьего молока, куриных яиц обнаруживаются у детей, находящихся на грудном вскармливании [30]. У 6% кормившихся исключительно грудью детей из группы высокого риска симптомы пищевой аллергии возникают после первого прямого контакта с соответствующим продуктом [31]. Положительный профилактический эффект исключения пищевых аллергенов из материнских диет при естественном вскармливании у детей из группы риска был получен рядом исследователей [32–34], тогда как другие авторы его не выявили [35].

Мета-анализ 3-х исследований, в которые входило более 200 человек, подтверждает протективный эффект исключения пищевых аллергенов во время лактации на частоту и тяжесть атопической экземы в течение первых 12–18 месяцев жизни, но методологические недостатки не позволяют однозначно интерпретировать эти результаты [5].

Таким образом, на основании вышеизложенного, представляется разумным назначение диеты матерям детей из группы высокого риска в период лактации с исключением арахиса, коровьего молока, орехов, куриных яиц, рыбы [4]. Это положение приобретает особую значимость при наличии наследственной отягощенности по пищевой аллергии и атопическому дерматиту.

При невозможности естественного вскармливания необходимо использование гидролизированных смесей. Рандомизированные исследования, определяющие эффективность и безопасность гидролизированных смесей в первичной профилактике аллергии, проводились у детей из группы высокого риска в двух форматах: изолированно и как часть гипоаллергенного режима. При проведении мета-анализа 18 рандомизированных или полурандомизированных исследований, сравнивавших эффективность вскармливания гидролизированными смесями по сравнению с грудным вскармливанием и питанием негидролизированными смесями у детей показал, что отсутствуют доказательства более высокой профилактической ценности гидролизированных смесей на развитие аллергических заболеваний по сравнению с грудным молоком, а пролонгированное вскармливание гидролизированными смесями по сравнению с негидролизированными формулами детей из группы высокого риска снижает частоту развития аллергии к коровьему молоку до 5-летнего возраста. На вопрос о сравнительной эффективности частично- и высокогидролизированных смесей в профилактике аллергических заболеваний авторы не получили однозначного ответа. Возможно, в ближайшее время будут определены показания к дифференцированному профилактическому использованию высоко- и частично-гидролизированных смесей у конкретного ребенка.

К преимуществам частично-гидролизированных смесей в сравнении с высокогидролизированными относятся их меньшая стоимость, лучшие вкусовые качества, а также возможность (безусловно, до настоящего времени не доказанная) формирования иммунной толерантности к белкам коровьего молока. Предполагают, что этот профилактический механизм обусловлен наличием не пол-

ностью расщепленных белков. Состав гипоаллергенных и частичногидролизированных смесей имеет определенные различия.

Одним из наиболее перспективных направлений в разработке превентивных смесей является добавление в их состав олигосахаридов, имеющих пребиотический эффект. Детские смеси «Нутрилон Гипоаллергенный 1» (для детей с рождения с риском развития пищевой аллергии) и «Нутрилон Гипоаллергенный ГА 2» (с шестимесячного возраста) содержат пребиотики «IMMUNOFORTIS». Данный комплекс пребиотиков состоит из короткоцепочечных галакто-олигосахаридов (90%) и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов (10%), сами олигосахара в каждой группе представляют собой неоднородную структуру, состоящую из нескольких разных молекул. Столь сложная структура «IMMUNOFORTIS» имитирует молекулярный состав олигосахаридов грудного молока, за счет чего эффективность данного комплекса олигосахаридов приближена к действию олигосахаридов грудного молока.

Эффекты пребиотиков в комплексе «IMMUNOFORTIS» подтверждены клиническими исследованиями как *in vitro*, так и *in vivo*. Исследования проведены по правилам доказательной медицины. Доказано, что указанный комплекс пребиотиков стимулирует рост полезных бифидобактерий и способствуют приближению состава кишечной микрофлоры к характерному для детей, находящихся на грудном вскармливании [36–38]. Бифидогенный эффект сопровождается улучшением физиологических функций кишечника (более мягкой консистенцией кала, более коротким транзитным временем и снижением частоты затруднений кишечной деятельности) по сравнению с детьми, не получавшими пребиотики [37]. Пребиотики «IMMUNOFORTIS» (галактоолигосахариды/фруктоолигосахариды) метаболизируют с образованием продуктов ферментации, которые угнетают рост патогенных бактерий и стимулируют иммунную систему [39].

Превентивный эффект нутриентов в отношении развития аллергических реакций рассматривается сегодня как один из маркеров оценки влияния нутриента на иммунную систему. Поэтому эффект пребиотиков в отношении частоты развития аллергических болезней широко обсуждается в настоящее время. В пролонгированном исследовании было продемонстрировано, что пребиотики «IMMUNOFORTIS» (галактоолигосахариды/фруктоолигосахариды) способствуют снижению частоты аллергических реакций в раннем детстве (снижение частоты атопического дерматита) [40]. Причем эффект сохранялся и после прекращения приема продукта с пребиотиком. Определяющим моментом являлось раннее использование гипоаллергенного продукта с пребиотиком «IMMUNOFORTIS» у детей из группы риска по развитию атопии (при невозможности грудного вскармливания).

Таким образом, у детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование гидролизированных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием. Позитивный превентивный эффект гидролизированных смесей отчетлив при начале их введения до 6-месячного возраста, тогда как при более позднем введении их результативность не показана.

В заключении необходимо отметить, что первичная диетопрофилактика аллергических заболеваний у детей раннего возраста продолжает оставаться недостаточно изученной педиатрической проблемой и нуждается в дальнейшей разработке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zeiger R.S., Schatz M., Claman H. et al. Prevention of allergic disease in infancy // *Asthma and Immunologic Diseases in Pregnancy and Early Infancy, Lung Biology in Health and Disease*. — 1998. — V. 110. — P. 761–811.
2. Host A., Koletzko B., Dreborg S. et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // *Arch Dis Child*. — 1999. — V. 81, № 1. — P. 80–844.
3. Hansen L.G., Halken S., Host A. et al. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels. A follow-up at the age of 5 years. Cord blood IgE IV // *Allergy Immunol.* — 1993. — V. 4. — P. 34–40.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. — 2000. — V. 106. — P. 346–349.
5. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2003. — V. 4. CD000133.
6. Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Скворцова В.А. и соавт. Новые гипоаллергенные продукты в первичной профилактике аллергии у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4, №1. — С.84–88.
7. Hourihane J.O., Dean T.P., Warner J.O. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges // *Br. Med. J.* — 1996. — V. 313. — P. 518–521.
8. Dean T., Venter C., Pereira B. et al. Government advice on peanut avoidance during pregnancy: is it followed correctly and what is the impact on sensitization? // *J Hum Diet.* — 2007. — V. 20, № 2. — P. 95–99.
9. Bottcher M., Malin F., Jenmalm M. et al. Cytokines in breast milk from allergic and nonallergic mothers // *Pediatr Res.* — 2000. — V. 47. — P. 157–162.
10. Kalliomaki M., Ouwehand A., Arvilommi H. et al. Transforming growth factor-beta in breast milk: a potential regulator of atopic disease at an early age // *J Allergy Clin Immunol.* — 1999. — V. 104. — P. 1251–1257.
11. Labeta M.O., Vidal K., Nore J.E. et al. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, soluble CD14 // *J. Exp. Med.* — 2000. — V. 191. — P. 1807–1812.
12. Duchon K., Casas R., Fageras-bottcher M. et al. Human milk polyunsaturated longchain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2000. — V. 11. — P. 29–39.
13. Osterlund P., Smedberg T., Hakulinen A. et al. Eosinophil cationic protein in human milk is associated with development of cow's milk allergy and atopic eczema in breast-fed infants // *Pediatr Res.* — 2004. — V. 55. — P. 296–301.
14. Grulee C.G., Sanford H.N. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema // *J. Pediatr.* — 1936. — V. 9. — P. 223–225.
15. Lucas A., Brooke O.G., Morley R. et al. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomized prospective study // *BMJ*. — 1990. — V. 300. — P. 837–840.
16. Saarinen U.M., Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old // *Lancet*. — 1995. — V. 346. — P. 1065–1069.
17. Kull I., Wickman M., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants — a prospective birth cohort study // *Arch. Dis. Child*. — 2002. — V. 87. — P. 478–481.
18. Kull I., Bohme M., Wahlgren C.F. et al. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema // *J Allergy Clin Immunol.* — 2005. — V. 116. — P. 657–661.
19. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R. et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study // *Lancet*. — 2002. — V. 360. — P. 901–907.
20. Wetzig H., Schulz R. Associations between duration of breastfeeding, sensitization to hen's eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. — 2000. — V. 203, № 1. — P. 17–21.
21. Bergmann R.L., Diepgen T.L., Kuss O. et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema // *Clin Exp Allergy*. — 2002. — V. 32, № 2. — P. 205–209.
22. Ludvigsson J.F., Mostrom M., Ludvigsson J. et al. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2005. — V. 16. — P. 201–208.
23. Gdalevich M., Mimouni D., Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 139. — P. 261–266.
24. Mimouni D., Bloch A., Mimouni M. et al. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies // *Acta Paediatr.* — 2002. — V. 91. — P. 275–279.
25. Clyne P.S., Kulczycki A. Jr. Human breast milk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? // *Pediatrics*. — 1991. — V. 87. — P. 439–444.
26. Cant A., Narsden R.A., Kilshaw P.J. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast-fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk // *Br Med J.* — 1985. — V. 291. — P. 932–935.
27. Troncone R., Scarcella A., Donatiello A. et al. Passage of gliadin into human breast milk // *Acta Paediatr Scand*. — 1987. — V. 76. — P. 453–456.
28. Vadas P., Wai Y., Burks W. et al. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women // *JAMA*. — 2001. — V. 285. — P. 1746–1748.
29. Host A., Husby S., Hansen L. et al. Bovine beta-lactoglobulin in human milk from atopic and non-atopic mothers. Relationship to maternal intake of homogenized and unhomogenized milk // *Clin. Exp. Allergy*. — 1990. — V. 20, № 4. — P. 383–387.
30. Hattevig G., Kjellman B., Johansson S.G.O. et al. Clinical symptoms and IgE responses to common food problems in atopic and healthy children // *Clin. Allergy*. — 1984. — V. 14. — P. 551–559.
31. Van Asperen P.P., Kemp S.S., Mellis C.M. Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food // *Arch. Dis. Child*. — 1983. — V. 58. — P. 253–256.
32. Hattevig G., Kjeman B., Sigurs N. et al. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestation in infants // *Clin. Exp. Allergy*. — 1989. — V. 19. — P. 27–32.
33. Hattevig G., Sigurs N., Kjeman B. Maternal food antigen avoidance during lactation and allergy during the first 10 years of age // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — V. 97, № 3. — P. 241.
34. Chandra R.K., Puri S., Suraiya C. et al. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants // *Clin. Allergy*. — 1986. — V. 16. — P. 563–569.
35. Hermann M.E., Dannemann A., Gruters A. et al. Prospective study on the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation // *Eur. J. Pediatr*. — 1996. — V. 155. — P. 770–774.
36. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. Supplementation of an oligosaccharide mixture to a bovine milk formula increases count of faecal bifidobacteria in preterm infants // *Arch Dis Child*. — 2002. — V. 86, № 3. — P. 178–181.
37. Moro G., Minoli I., Mosca M. et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V. 34. — P. 291–295.
38. Knol J., Steenbakkers J. et al. Bifidobacterial species that are present in breast-fed infants are stimulated in formula-fed infants by changing to a formula containing prebiotics // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — V. 34, № 4. — P. 477–479.
39. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 40. — P. 36–42.
40. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A unique mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six month of age // *Arch Dis Child*. — 2006. — V. 91, № 10. — P. 814–819.

Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, П.П. Потехин, В.Н. Копейкин

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

Варианты течения неспецифического язвенного колита у детей: поиск прогностических критериев

Контактная информация:

Федулова Эльвира Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом «Клиника патологии толстой кишки» ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

Адрес: 603005, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: (831) 436-67-06, e-mail: fedulova04@mail.ru

Статья поступила: 16.12.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Неспецифический язвенный колит имеет различные маски, затрудняющие его своевременную диагностику. Даже при установлении правильного диагноза, течение заболевания неоднозначно, имеют место разные его варианты в зависимости от эффективности той или иной терапии. Прогнозирование течения неспецифического язвенного колита имеет важное значение для определения долгосрочной тактики лечения с целью повышения эффективности терапии, улучшения качества жизни.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, детский возраст, прогнозирование течения заболевания, медикаментозная терапия.

Проблема неспецифического язвенного колита (НЯК) у детей до настоящего времени представляется сложной из-за неоднозначности его этиологии и патогенеза, трудностей своевременной диагностики [1–5]. Неспецифический язвенный колит имеет различные маски как манифестации болезни, так и последующего течения [6–11]. Возможны два клинических варианта его течения: благоприятное или рецидивирующее — с отчетливой положительной динамикой на базисной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и неблагоприятное или непрерывно-рецидивирующее — требующее применения гормонального или хирургического методов лечения [12–17]. До сих пор нет

единых методик раннего прогноза течения болезни. В связи с этим нами предпринята попытка уже при первичной госпитализации детей найти возможность прогнозирования течения язвенного колита с целью определения долгосрочной тактики лечения [18]. Для решения этой задачи проведен анализ течения болезни у 71 ребенка с НЯК, находившихся на лечении в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии. Был оценен характер возникновения и развития патологического процесса и объем проводимых лечебных мероприятий. В зависимости от разного эффекта при-

E.N. Fedulova, O.A. Tutina, O.V. Fiodorova, P.P. Potekhin, V.N. Kopeykin

Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology, Russian Medical Technologies

Variants of nonspecific ulcerative colitis course in children: prediction and treatment

Nonspecific ulcerative colitis has different masks, which make it hard for diagnostics. The course of the disease has many variants depending on the kind of therapy, its efficiency. prediction the course of the ulcerative colitis is very important to define the long-term treatment management in order to increase the therapy efficiency and improve life quality.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, prediction the course of the disease, therapy, children.

менения базисной терапии препаратами 5-АСК нами были выделены 2 группы больных: 1-я группа — 26 детей, у которых получен хороший клинический эффект на препаратах 5-АСК — сульфасалазин, салофальк; 2-я группа — 45 детей, у которых этого эффекта достигнуто не было, среди которых 20 больным (подгруппа 2А) были назначены гормоны (преднизолон) и 25 пациентам было проведено оперативное лечение (подгруппа 2Б).

В результате проведенного анализа было выявлено, что два клинических варианта течения НЯК — благоприятное и неблагоприятное — имеют клинко-анамнестические особенности, которые были зафиксированы уже при первичной госпитализации до назначения адекватного лечения.

Установлено, что одним из важных условий более благоприятного течения заболевания является сохранение грудного вскармливания на 1 году жизни ребенка: при его наличии отмечается положительный эффект на применение менее агрессивных методов лечения (препаратов 5-АСК). При искусственном вскармливании процент детей с НЯК, которым была проведена операция, значительно выше (20%, $p_{2Б-1} < 0,05$, $p_{2Б-2А} < 0,05$) (рис. 1). Этот факт можно объяснить тем, что ранняя сенсibilизация детского организма белками коровьего молока при недостатке факторов защиты, которые поступают в желу-

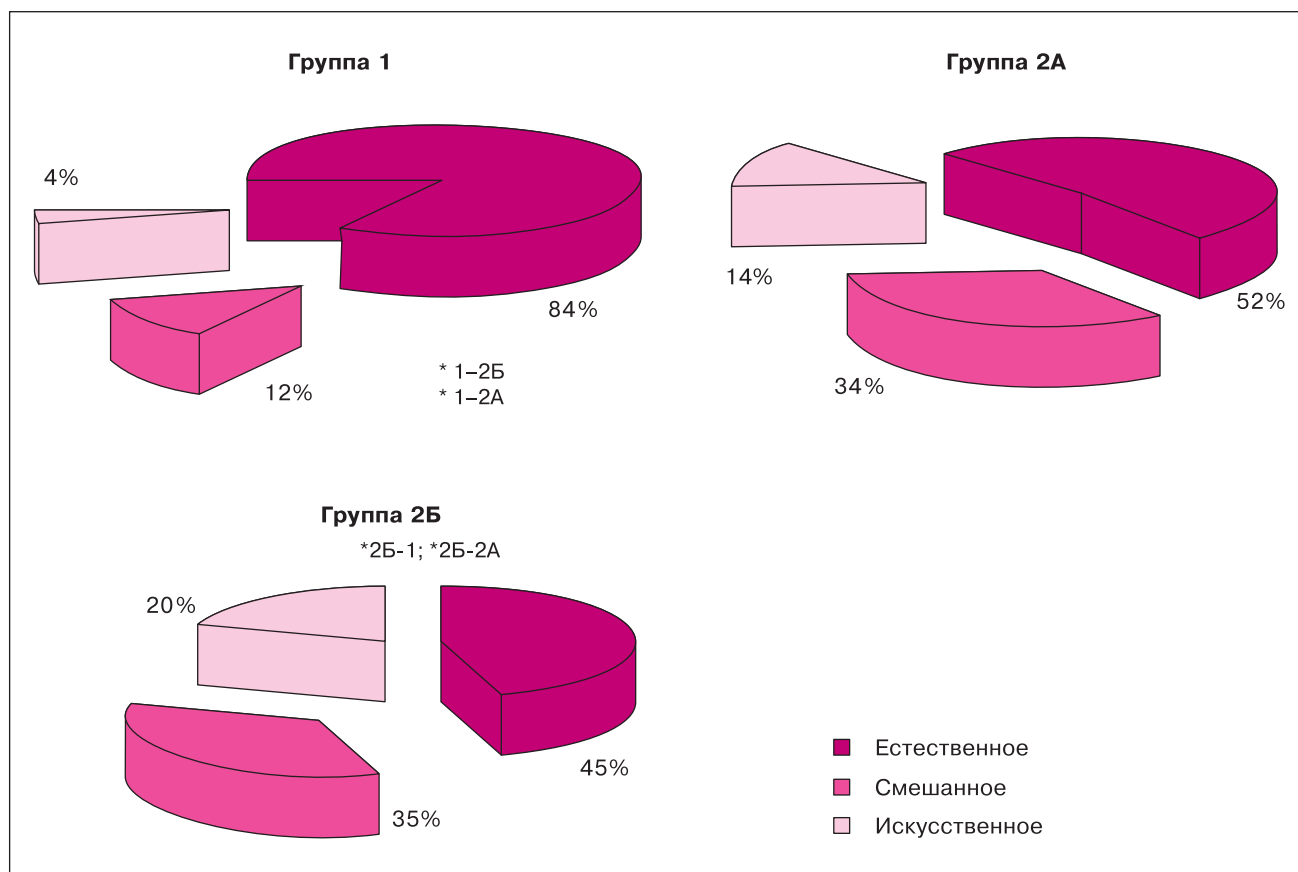
дочно-кишечный тракт ребенка с грудным молоком, приводит к неблагоприятному течению болезни и, в конечном итоге, к оперативному лечению. Кроме того, аллергия к белкам коровьего молока давно рассматривается многими авторами как возможный этиологический фактор язвенного колита [19–21], а искусственное вскармливание является неблагоприятным фактором течения и многих других заболеваний [22–25].

Выявлено, что кишечные инфекции в анамнезе оказывают неблагоприятное влияние на течение болезни: при наличии этогоотягощающего фактора у детей с НЯК потребовалось назначение гормонов, либо проведение оперативного лечения ($p_{2А-1} < 0,05$, $p_{2Б-1} < 0,02$) (рис. 2). Возможно, именно инфекции, тропные к слизистой оболочке кишечника, в том числе, и толстой кишки, наиболее сильно ослабляют местную защиту. Кроме того, согласно одной из гипотез патогенеза язвенного колита [26, 27], кишечные инфекции способствуют выработке аутоантител к слизистой оболочке толстой кишки, что, возможно, и приводит к неблагоприятному течению болезни.

Отмечено, что НЯК чаще возникает в подростковом возрасте, что согласуется с данными других авторов, изучавших язвенный колит у детей [28, 29].

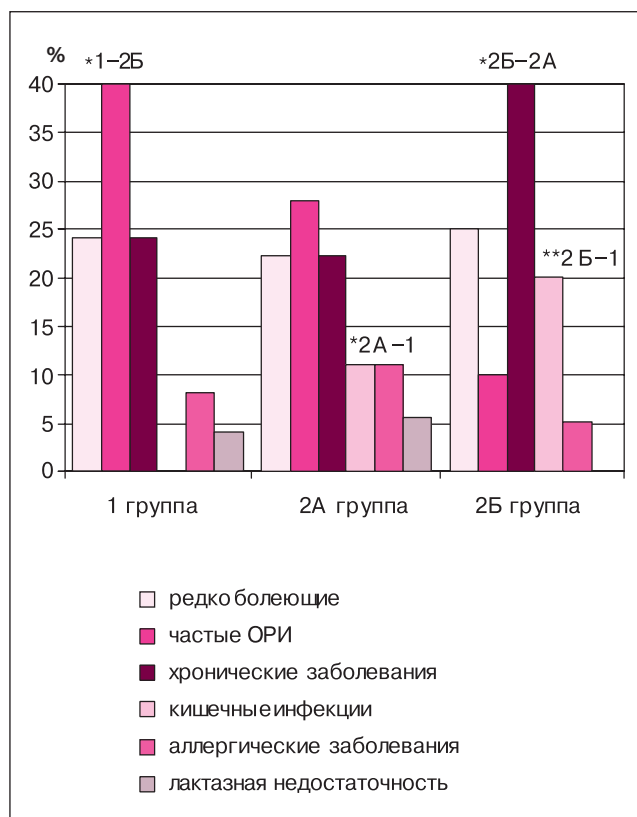
Нами были выявлены некоторые особенности клинической манифестации НЯК, характерные для того или

Рис. 1. Характер вскармливания детей на 1 году жизни в изучаемых группах

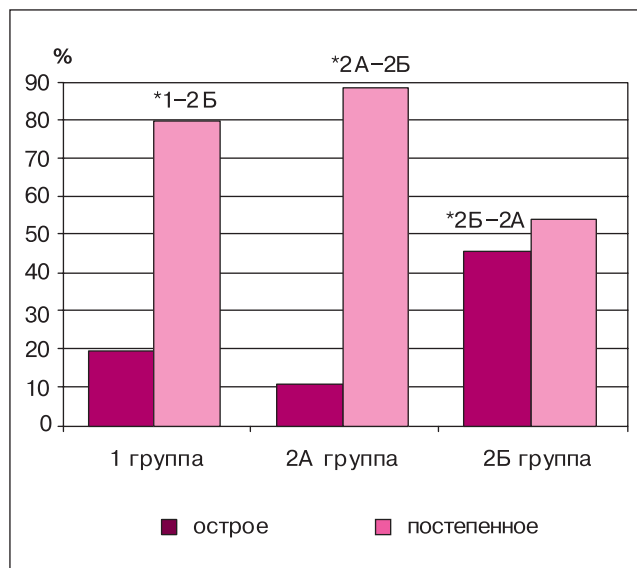


Примечание.

* — значимость различий между группами $p < 0,05$.

Рис. 2. Преморбидный фон у детей в наблюдаемых группах

Примечание.

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$.**Рис. 3.** Характер начала НЯК в наблюдаемых группах

Примечание.

* — $p < 0,05$.

иного течения болезни. Так, у детей, которым потребовалось проведение операции, начало заболевания достоверно чаще было острым (46%, $p_{2Б-2А} < 0,05$) (рис. 3). Диарея, как первый симптом НЯК, была у большего про-

цента больных с благоприятным течением (76%, $p_{1-2А} < 0,05$, $p_{1-2Б} < 0,01$), тогда как появление крови поверх оформленного стула в дебюте болезни оказалось неблагоприятным признаком и чаще имело место у детей, которым потребовалось назначение гормонов. Наиболее яркое начало болезни, описанное как дизентериеподобное, выявлено у больных, которым была проведена операция (19%, $p_{2Б-1} < 0,05$, $p_{2Б-2А} < 0,05$) (рис. 4).

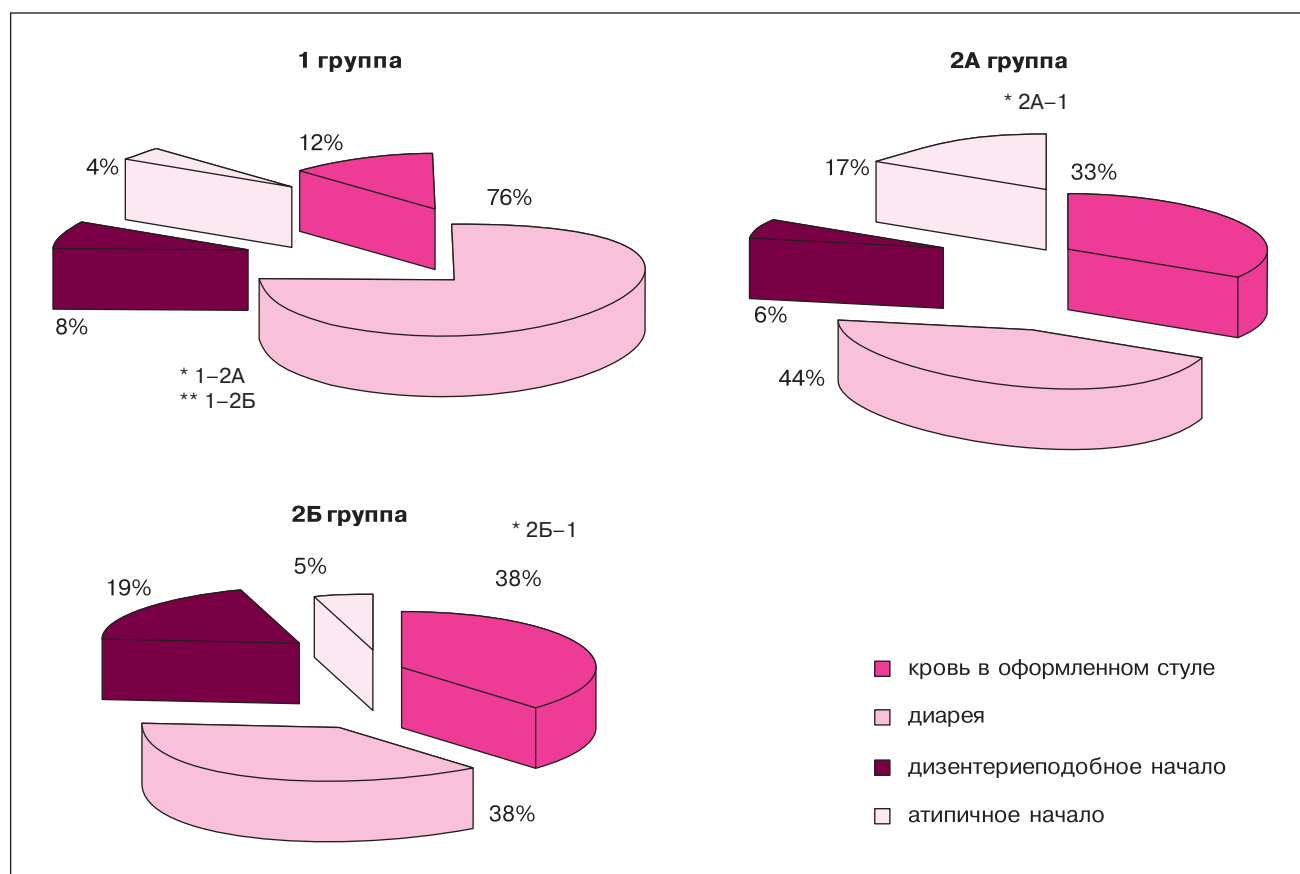
Важным фактором, определяющим течение болезни, явилась длительность периода от появления первых симптомов до поступления в специализированное лечебное учреждение и назначения адекватного лечения. Чем этот период был больше, тем чаще применение препаратов 5-АСК оказывалось неэффективным (рис. 5). Этому аспекту в литературе также уделено особое внимание [30].

В развернутой клинической картине НЯК нами были отмечены черты, свойственные определенному течению болезни. У детей, которым потребовалось назначение гормонов, оказались более выраженными общетоксические синдромы, такие как: астенический, диспептический, синдром трофических нарушений. Тогда как у больных 2Б группы преобладали местные симптомы, свидетельствующие о поражении толстой кишки: увеличение кратности стула с наличием ночных дефекаций, выделение большого количества крови со слизью, гноем.

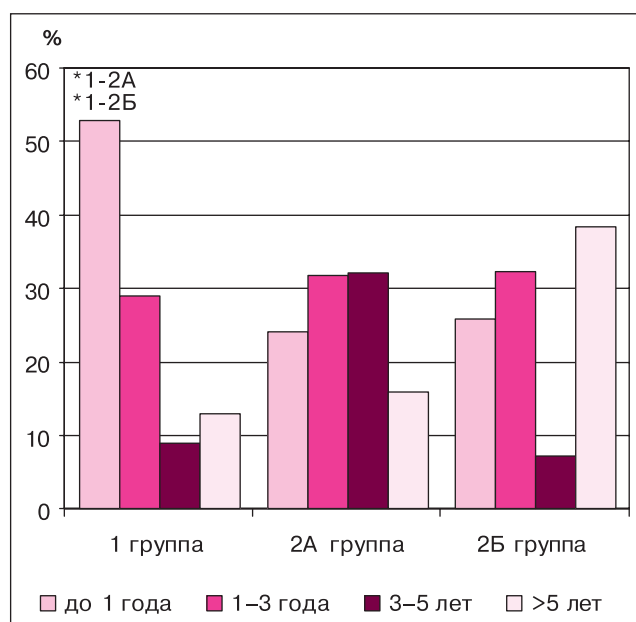
При проведении лабораторного обследования в группе с благоприятным течением болезни при первичном поступлении в анализы крови были выявлены незначительные изменения воспалительного характера и легкие признаки анемии. Тогда как у детей, находящихся на гормональной терапии отмечался высокий лейкоцитоз (38%, $p_{2А-1} < 0,05$, $p_{2А-2Б} < 0,02$), а у больных хирургической группы было выявлено выраженное повышение СОЭ (31%, $p_{2Б-1} < 0,02$), палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле и признаки тяжелой анемии. Наиболее значительные изменения в копрограмме (по типу дистально-колитического в сочетании с энтеритным синдромом) достоверно чаще имели место у детей, которым потребовалось проведение оперативного лечения (86%, $p_{2Б-1} < 0,05$).

Низкие показатели альбуминов (57%, $p_{2А-1} < 0,01$), повышенный уровень трансаминаз (67%, $p_{2А-1} < 0,05$) и тимоловой пробы (29%, $p_{2А-1} < 0,01$) имели дети, получавшие в дальнейшем гормональную терапию. Это дало возможность думать, что у пациентов этой группы имела место большая вовлеченность в патологический процесс печени. Также в этой группе больных при анализе иммунограммы достоверно чаще отмечались снижение клеточного и активизация гуморального иммунитета, у 100% пациентов выявлялось повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов ($p_{2А-2Б} < 0,05$).

По результатам эндоскопического исследования толстой кишки неблагоприятное течение НЯК уже при первичной госпитализации было отмечено более выраженными воспалительными изменениями (92%, $p_{2А-1} < 0,05$, $p_{2А-2Б} < 0,05$), а наличие признаков хронизации имело место у детей, которым в дальнейшем потребовалась операция (50%, $p_{2Б-1} < 0,001$, $p_{2Б-2А} < 0,02$).

Рис. 4. Клинические особенности манифестации НЯК в изучаемых группах

Примечание.

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,02$.**Рис. 5.** Длительность заболевания до первичного поступления в стационар

Примечание.

* — значимая разница между группами $p < 0,05$;** — значимая разница между группами $p < 0,01$.

С целью наибольшей объективизации полученных данных нами была определена информативность клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков и уровень их прогностических коэффициентов в отношении того или иного прогноза течения НЯК по методике Кульбака.

Для неблагоприятного прогноза НЯК, согласно убывающей информативности, клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные расположились в следующем порядке: кишечные инфекции в анамнезе (прогностический коэффициент (ПК) = -6,0), возникновение НЯК в препубертатном возрасте (ПК = -6,7), манифестация болезни в виде появления крови в оформленном стуле (ПК = -5,1), искусственное вскармливание на 1 году жизни (ПК = -6,8), длительность болезни от первых признаков до госпитализации в институт более 5 лет (ПК = -3,5). Прогностически неблагоприятными были следующие признаки: выраженное проявление при первичной госпитализации таких синдромов, как трофические расстройства (ПК = -4,4), астенический (ПК = -3,8), болевой (ПК = -4,8), синдром гемоколита (ПК = -2,6); увеличение кратности стула более 6 раз в сут (ПК = -6,8), отставание в физическом развитии (ПК = -3,0).

Неблагоприятными в отношении прогноза оказались следующие лабораторные показатели: значительное

Таблица 1. Прогностическая таблица течения неспецифического язвенного колита по клинико-анамнестическим данным

Признак	Градация признака	ПК	Инф.
Заболевания в анамнезе	практически отсутствуют	4,0	2,8
	хронические заболевания	-2,0	
	кишечные инфекции	-6,0	
	дисахаридазная недостаточность	-1,2	
	аллергические заболевания	2,1	
Синдром трофических нарушений	отсутствует	6,7	2,4
	легкой степени	5,9	
	средней степени	-3,3	
	выраженный	-4,4	
Частота стула	1–2 раза	2,9	1,5
	3–6 раз	0,3	
	> 6 раз	-6,8	
Девочки	1–3 года	-0,2	1,4
	4–7 лет	-0,2	
	8–11 лет	-6,7	
	12–15 лет	2,3	
	16–20 лет	2,8	
Физическое развитие	нормальное	6,2	1,4
	группа риска	-1,8	
	отклонение в физ. разв.	-3,0	
	резкое отклонение	-3,0	
Астенический синдром	отсутствует	5,0	1,3
	легкой степени	5,0	
	средней степени	0,1	
	выраженный	-3,8	
Характер манифестации	появление крови в оформленном стуле	-5,1	1,2
	диарейный синдром	2,4	
	дизентериеподобное начало	-2,3	
	с внекишечных проявлений	-4,4	
Консистенция стула	оформленный	3,4	1,0
	кашицеобразный	0	
	жидкий	-3,2	
Характер вскармливания на 1 году жизни	естественное	1,5	0,8
	смешанное	-2,6	
	искусственное	-6,8	
Длительность заболевания до поступления в специализированное медицинское учреждение	до 1 года	3,1	0,8
	1–3 года	-0,8	
	3–5 лет	-2,8	
	> 5 лет	-3,5	
Болевой синдром	отсутствует	2,3	0,8
	легкой степени	0,8	
	средней степени	-1,1	
	выраженный	-4,8	
Провоцирующие факторы	не ясны	0,3	0,7
	кишечная инфекция	1,4	
	нервно-психическая травма	3,3	
	интеркуррентная инфекция	-5,0	
Синдром гемоколита	отсутствует	4,0	0,6
	следы крови	0,3	
	кровь до 5 мл	-1,1	
	кровь > 5 мл, слизь, гной	-2,6	
Внекишечные проявления	отсутствуют	1,3	0,6
	реактивные изменения	-0,5	
	хронические неактивные	-2,7	
	хронические активные	-3,5	
	сочетанное поражение нескольких органов	-5,7	

Примечание.

ПК — прогностический коэффициент; инф. — информативность признака.

Таблица 2. Прогностическая таблица течения неспецифического язвенного колита по лабораторно-инструментальным данным

Признак	Градации признака	ПК	Инф.
α1-глобулины	4–6%	-2,8	2,2
	< 4%	7,2	
	> 6%	-3,1	
Физиологические изгибы толстой кишки	норма	4,8	1,9
	сглажены	-2,2	
	отсутствуют	-3,7	
Уровень трансаминаз	норма	3,6	1,7
	увеличен < чем в 2 раза	-4,0	
	увеличен в 2–4 раза	-4,7	
Уровень общего белка	норма	2,1	1,6
	> нормы	-6,5	
	< нормы	-8,0	
Тимоловая проба	0–4 ед	4,5	1,6
	5–10 ед	-2,2	
	11–15 ед	-2,5	
	> 16 ед	-6,1	
Укорочение толстой кишки	нет	2,4	1,6
	небольшое	-0,6	
	значительное	-8,7	
Уровень альбуминов крови	норма	1,4	1,5
	51–60%	2,3	
	41–50%	-5,2	
	< 40%	-8,2	
Скорость оседания эритроцитов	норма	5,6	1,2
	11–20 мм/ч	1,0	
	21–40 мм/ч	-1,1	
	> 41 мм/ч	-7,1	
Кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки	нет	5,6	1,1
	контактная	0,5	
	спонтанная	-3,9	
Сосудистый рисунок слизистой оболочки толстой кишки	норма	4,2	0,8
	размыт	4,2	
	отсутствует	-1,5	
Уровень гемоглобина	норма	1,1	0,5
	83–110 г/л	0,5	
	66–82 г/л	-3,2	
	< 66 г/л	-6,2	

Примечание.

ПК — прогностический коэффициент;
инф. — информативность признака.

увеличение СОЭ (ПК = -7,1), снижение гемоглобина (ПК = -6,2), гипер-α1-глобулинемия (ПК = -3,1), увеличение трансаминаз (ПК = -5,2), тимоловой пробы (ПК = -6,1), снижение уровня альбуминов (ПК = -8,2), повышение уровня холестерина (ПК = -6,5).

При проведении эндоскопического исследования выявление таких признаков, как отсутствие физиологических изгибов (ПК = -3,7), значительное укорочение толстой кишки (ПК = -8,7), спонтанная кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки (ПК = -3,9) уже при первичной госпитализации свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе течения язвенного колита.

Благоприятный преморбидный фон (ПК = 2,8), возникновение НЯК старше 16 лет (ПК = 2,8), манифестация болезни с диарейного синдрома (ПК = 2,4), естественное вскармливание на 1 году жизни (ПК = 1,5), длительность заболевания до назначения адекватного лечения менее 1 года (ПК = 3,1); невыраженность клинических симптомов болезни, нормальные показатели клинических и биохимических анализов крови и эндоскопических признаков при первичной госпитализации — явились прогностически благоприятными в отношении течения НЯК. По результатам полученных данных нами были составлены дифференциально-прогностические таблицы, соответствующие 2 этапам диагностики: по клинико-анамнестическим признакам (табл. 1) и по данным лабораторно-инструментального обследования (табл. 2). Для определения прогноза необходимо суммировать прогностические коэффициенты имеющихся у больного признаков в порядке убывающей информативности для каждой таблицы. Сумма, равная или большая «+13,0», свидетельствует с достоверностью 95% о более благоприятном, а сумма, равная или меньшая «-13,0», — о неблагоприятном прогнозе течения с той же достоверностью. При нахождении суммы в интервале от «-13,0» до «+13,0» прогноз является сомнительным, что требует уточнения его с помощью дополнительного обследования.

Клинические данные врач может получить в наиболее короткий срок, не дожидаясь результатов трудоемких исследований, однако, изменения на клеточном уровне, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки в начале заболевания оказались более информативными в отношении прогноза течения заболевания.

Нами впервые выявлено, что слизистая оболочка толстой кишки при НЯК разного течения имеет свои морфологические особенности. Полученные данные позволяют при первой госпитализации уточнить клинический вариант язвенного колита.

На основании проведенного анализа были определены наиболее информативные в отношении прогноза течения НЯК морфологические признаки, характеризующие эпителиально-стромальные взаимодействия, такие как: состояние поверхностного эпителия (информативность (Инф.) = 6,4), характер и состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки (Инф. = 6,4, Инф. = 6,2), состояние базальной мембраны (Инф. = 6,1), конфигурация крипт (Инф. = 3,2).

Выявлено, что наибольшим уровнем прогностического коэффициента в отношении неблагоприятного прогноза обладают морфологические признаки, свидетельствующие о выраженном дезинтегративном процессе эпителиально-стромальных взаимодействий, такие как: деформация крипт с наличием крипт-абсцессов в них (ПК = -7,9); наличие эпителиальных аркад вне связи с экстрацеллюлярным матриксом (ПК = -6,1); микрополиповидные образования в криптах (ПК = -3,1); неравномерное распределение инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки (ПК = -6,1) с наличием фокусов фиброза (ПК = -6,1); плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки (ПК = -7,6); наличие участков склероза базальной мембраны (ПК = -10,2); появление признаков атрофии

Таблица 3. Прогностические морфологические критерии НЯК разного течения

Морфологический признак	Характеристика морфологического признака	ПК	Инф
Крипт-абсцессы	• без изменения конфигурации крипт	12,1	7,9
	• в деформированных криптах	-7,9	
Поверхностный эпителий	• микрополиповидные образования поверхностного эпителия	11,6	6,4
	• эпителиальные аркады поверхностного эпителия	-6,1	
Собственная пластинка слизистой оболочки (количественный состав инфильтрата, характер распределения)	• равномерное распределение инфильтрата, высокая клеточная плотность	11,6	6,4
	• неравномерное распределение инфильтрата, фокусы фиброза	-6,1	
Состав инфильтрата собственной пластинки СО (в порядке убывающей частоты встречаемости)	• лимфоциты, плазмocyты, эозинофильные гранулоциты, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты	9,1	6,2
	• плазмocyты, лимфоциты, эозинофильные гранулоциты, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты	-7,6	
Базальная мембрана эпителия	• чередование участков контурирующей с участками разрыхления	6,6	6,1
	• участки склероза	-10,2	
Конфигурация крипт	• сохранена	10,1	3,2
	• деформирована, микрополиповидные образования в криптах	-3,1	
Инфильтрация эпителия	• преимущественно эозинофилами	3,4	3,1
	• микроабсцессы из эозинофильных гранулоцитов	-8,7	
Наложения на эпителий слизистой оболочки толстой кишки	• преимущественно слизь, лимфоциты, эозинофилы	4,0	3,1
	• преимущественно слизь, эозинофилы, лимфоциты	-7,7	
Атрофия слизистой оболочки толстой кишки	• отсутствует	4,8	2,8
	• появление участков атрофии хотя бы в одном биоптате	-6,5	
Крипта в крипте	• единичные	7,1	2,2
	• множественные	-2,9	

Примечание.

ПК — прогностический коэффициент; инф. — информативность признака.

слизистой оболочки толстой кишки хотя бы в одном из биоптатов (ПК = -6,5).

Наличие микрополиповидных образований в поверхностном эпителии (ПК = 11,6); равномерное распределение инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов (ПК = 11,6); утолщение базальной мембраны без признаков ее склерозирования (ПК = 6,6); сохранение конфигурации крипт в большинстве биоптатов (ПК = 10,1); отсутствие признаков атрофии слизистой оболочки толстой кишки (ПК = 4,8) — являются признаками более благоприятного течения НЯК.

Нами была составлена прогностическая таблица 3 этапа обследования больного — на основании данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Информативность морфологических признаков в отношении прогноза значительно превышает информативность клинических данных и может быть использована на окончательном этапе для решения вопроса о выборе тактики ведения больного. Для определения прогноза необходимо также суммировать прогностические коэффициенты имеющихся у больного признаков в порядке убывающей информативности. Сумма, равная или большая «+13,0», свидетельствует с достоверностью 95% о более благоприятном, а сумма, равная или меньшая «-13,0», — о неблагоприятном прогнозе течения с той же достоверностью. При нахождении суммы в интервале от «-13,0» до «+13,0» прогноз являет-

ся сомнительным, что требует уточнения его с помощью дополнительного обследования.

Эта информация позволяет назначать индивидуальные схемы лечения в каждом конкретном случае.

Наши данные согласуются с закономерностями эпителиально-стромальных взаимодействий при эрозивно-язвенном процессе [31]. Чем выраженнее дезинтегративный процесс, тем менее благоприятное течение НЯК. Этот феномен, вероятно, можно объяснить более глубокими нарушениями в эпителиально-стромальных взаимодействиях, что не позволяет репаративной регенерации перейти в физиологическую. Поэтому общепринятые схемы терапии назначения лечебных доз препаратов 5-АСК в течение 3 нед (то есть, 18 дней, которые необходимы для перехода репаративной регенерации в физиологическую) с последующей постепенной отменой препарата в условиях глубокого нарушения пространственно-временного гомеостаза оказываются неэффективными, эрозивно-язвенный процесс в слизистой толстой кишки как бы «тлеет», не достигая ремиссии. В результате НЯК приобретает неблагоприятное течение, что влечет за собой необходимость более агрессивных методов лечения: гормонального или хирургического. Длительно текущий воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки без адекватного и своевременного лечения поддерживает и усугубляет дезинтегративный процесс в стромально-эпителиальных взаимодействиях. Этот факт помогает в понимании того,

почему длительность заболевания (от первых признаков до назначения адекватного лечения) оказывает влияние на течение НЯК в дальнейшем: чем этот период больше, тем более вероятно, что препараты 5-АСК окажутся неэффективными.

Таким образом, уже при первичной госпитализации можно прогнозировать тот или иной вариант течения болезни.

Полученные данные позволяют повысить эффективность лечения НЯК у детей путем индивидуализации тактики назначения препаратов при прогнозировании течения заболевания на основе оценки информативности клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей, увеличив стойкость ремиссии, повысив качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина Н.В., Белоусова Е.А., Пугачев К.К. Тканевые эмбриональные антигены при язвенном колите / Материалы 2-й Гастроэнтерологической Недели, 1996 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 133.
2. Филин В.А., Салмова В.С., Вартапетова Е.Е. Лечение неспецифического язвенного колита у детей // Педиатрия. — 2000. — № 5. — С. 91–96.
3. Binder V. Epidemiology in IBD // Infl. Bowel Disease: abstracts. — Freiburg, 1996. — Part II. — P. 9.
4. Levenstein S., Prantera C., Varvo V. et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — V. 89. — P. 1219–1225.
5. Sugimura K., Asakura H., Mizuki N. et al. Analysis of genes within the HLA region affecting susceptibility to ulcerative colitis // Hum. Immunol. — 1993. — V. 36. — P. 112–118.
6. Богданович Н.Е. Ошибки диагностики неспецифического язвенного колита у детей и тактика врача в его распознавании // «Новое в диагностике и лечении хронических заболеваний тонкой и толстой кишок у детей»: Сборник научных трудов. — Горький, 1986. — С. 64–70.
7. Богомолов А.Р., Волков А.И., Копейкин В.Н. и соавт. Современные особенности клиники неспецифического язвенного колита у детей // Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». — 2002. — С. 39.
8. Казюлин А.Н., Воробьев Л.П., Вальцова Е.Д. Особенности абдоминально-кардиального синдрома у больных хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки / Материалы 2-й Гастроэнтерологической Недели, 1996 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 110.
9. Крылов А.А., Козлов И.В., Столов С.В. Внекишечные проявления неспецифического язвенного колита // Тер. архив. — 1993. — №2. — С.80–82.
10. Лунянов А.С. Атипичное течение НЯК // Сборник научных трудов. — Рязанский медицинский институт. — 1986. — Т. 88. — С. 60–64.
11. Татаровский А.И., Будзулак Я.В., Шейнман Е.В. и соавт. Случай атипичного течения НЯК // Врачебное дело. — 1988. — № 12. — С. 44–45.
12. Гастроэнтерология-3. Толстая кишка: Пер с англ. / Под ред. Дж. Александра — Вильямса, Х. Дж. Биндера. — М.: Медицина, 1985. — 320 с.
13. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук — М., 2002. — 592 с.
14. Каншина О.А. Двадцатипятилетний опыт лечения неспецифического язвенного колита у детей, подростков и взрослых // 4 Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Тез. Докл. — М.-Л. 1990. — Т. 2. — С. 459–460.
15. Шеина О.П., Чередниченко А.М. Опыт наблюдения за больными неспецифическим язвенным колитом // Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». — 2002. — С. 341.
16. Щиголева Н.Е., Карпина Л.М., Румянцев В.Г. Особенности течения неспецифического язвенного колита у детей // «Актуальные проблемы абдоминальной патологии». Сборник научных работ 5-й конференции. — М., 1998. — С.102–105.
17. Assonov B., Kopeikin V., Saralov S. Late diagnosis of Infl. Bowel Diseases in children // Infl. Bowel Disease: abstracts. — Freiburg, 1996. — Part II. — P. 71.
18. Федуллова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород. — 2003. — 177 с.
19. Кнорринг Г.Ю., Немировский В.С. Роль пищевой аллергии в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника // Материалы 4-й Гастроэнтерологической Недели, 1998 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 5. — С. 27.
20. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Нижний Новгород. — 1996. — 189 с.
21. Копейкин В.Н. Патогенез и лечение неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки — современные аспекты // Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». — 2002. — С. 140.
22. Балаболкин И.И. Проблема аллергии в педиатрии // Российский педиатрический журнал. — 1998. — № 2. — С. 49–52.
23. Бахна С.Л., Хейнер Д.К. Аллергия к молоку: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1985. — 208 с.
24. Гмошинский И.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и соавт. Иммунохимические методы в диагностике и обосновании элиминационной диетотерапии пищевой непереносимости у детей // Педиатрия. — 1998. — №5. — С. 50–56.
25. Hill D., Ball G., Hosking C.S. Clinical manifestations of cows milk allergy in childhood // Clin. Allergy. — 1988. — V. 18, № 5. — P. 469–479.
26. Khoo U.Y., Bjarnason I., Donaghy A. et al. Antibodies to colonic epithelial cells from the serum and colonic mucosal washings in ulcerative colitis // Gut. — 1995. — V. 37. — P. 63–70.
27. Sachar D.B. Present and Future Treatments: facts, hopes and fantasies // Infl. Bowel Disease: abstracts. — Freiburg. — 1996. — Part II. — P. 105.
28. Абрамов С.А. Клинико-эзографические критерии заболевания толстой кишки у детей (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, функциональные нарушения толстой кишки, полипозные поражения толстой кишки): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород. — 2002. — 175 с.
29. Гришина М.В. Димефосфон в комплексной терапии неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 25 с.
30. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. — М.: Издат. дом «Геотар-Мед», 2001. — 527 с.
31. Потехин П.П. Закономерности эпителиально-стромальных взаимодействий в условиях эрозивно-язвенного процесса при различных нозологических формах у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Нижний Новгород. — 1999. — 189 с.

Н.И. Тайбулатов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Методы профилактики и коррекции дефицита кальция у детей с ортопедической патологией в амбулаторно-поликлинических условиях

Контактная информация:

Тайбулатов Николай Иванович, заведующий отделением восстановительного лечения детей с патологией опорно-двигательного аппарата Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 23.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

119

Обмен кальция оказывает существенное влияние на состояние здоровья ребенка в целом и на функционирование отдельных систем в организме в частности. Автор демонстрирует насколько важно адекватное поступление, в том числе с пищей, этого минерала для обеспечения нормального роста и развития ребенка. Поддержанию баланса кальция и правильному распределению его в организме способствует витамин D. Автор рекомендует назначение детям с профилактической и лечебной целью препарата, содержащего в своем составе как кальций, так и витамин D.

Ключевые слова: кальций, витамин D, дефицит минералов, профилактика, лечение, дети.

Одним из ключевых факторов оптимального роста и развития ребенка, а также поддержания его здоровья является питание. Хорошо известно, что правильное питание играет важную роль в профилактике и лечении заболеваний. В настоящее время на смену болезням, обусловленным общим недоеданием, пришли болезни и патологические состояния, связанные как со злоупотреблением ряда компонентов пищи, так и с «качествен-

ным пищевым дисбалансом», что наиболее актуально для индустриально развитых стран [1–3].

Минеральным веществам принадлежит важная роль в поддержании нормальной жизнедеятельности человеческого организма. С обменом минеральных веществ связаны минеральная плотность костей, кислотно-щелочное равновесие организма [1–3]. Недостаточное или, наоборот, избыточное содержание тех или

N.I. Taybulatov

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

Prevention and correction of the calcium deficiency in children with the orthopedic pathology in outpatients

Calcium turn-over considerably affects the health of a child in general and functions of such separate systems in human organisms. The author demonstrates importance an adequate intake of this mineral, with food inclusive, for the normal growth and development of a child. Vitamin D contributes to calcium balance maintenance and its correct spread in the body. The author recommends prescription for the preventive purpose and for deficiency treatment medical product with calcium and vitamin D.

Key words: calcium, vitamin D, mineral deficiency, prevention, treatment, children.

иных минеральных веществ может приводить к серьезным отклонениям в функционировании различных органов и систем. Поскольку минеральные вещества поступают в организм человека в основном с питанием, последнему принадлежит решающая роль в поддержании нашего здоровья [1–3].

Нарушение витаминного и минерального баланса в организме является одной из основных причин ухудшения состояния здоровья детей. Особенно это касается детей дошкольного и старшего возраста, так как дефицит витаминов и макроэлементов (кальция, фосфора) характерен для растущего организма. Среди факторов, оказывающих решающее влияние на процессы роста и образования костной ткани, роста и формирования скелета важная роль принадлежит надежному обеспечению растущего детского организма кальцием [1–3].

Согласно последним исследованиям, уже в раннем возрасте появляется единичный кариес зубов, плоскостопие, снижение мышечного тонуса, что в последующем является основой развития множественного кариеса и нарушения осанки [6–8]. Недостаточное обеспечение кальцием в детском возрасте нарушает нормальное развитие скелета, существенно увеличивая риск и тяжесть последующего развития остеопороза. Проведенные эпидемиологические исследования практически здоровых школьников и подростков показали, что снижение минеральной плотности кости (остеопения/остеопороз) имеют 10–30% обследованных детей [7,8].

Процесс роста и формирования скелета не сводится к простому увеличению массы костной ткани. Кости скелета находятся в состоянии постоянного самообновления, этот процесс особенно интенсивен у детей и подростков. Поэтому первостепенное значение имеет достаточное потребление кальция с самого раннего детского возраста. К числу факторов, способствующих эффективному и полноценному всасыванию кальция, относятся сбалансированное питание и достаточное поступление витамина D [1–6].

Кальций (Ca) является нутриентом многопланового действия, поэтому его значение для человека трудно преувеличить [2–7]. Общее содержание кальция в организме человека увеличивается с 28 г при рождении до 1,2 кг к моменту завершения формирования скелета. Наибольшее количество кальция (90%) содержится в костях. В соответствии с действующими в РФ рекомендациями, дети и подростки должны получать ежедневно от 800 до 1200 мг кальция в сут [1–3].

Особое значение кальций играет в построении костной ткани [2–15]. Он снижает скорость ремоделирования кости, способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, активирует внутриклеточную ДНК, взаимодействует с G-протеином, участвует в образовании и секреции IGF-1, запускает и поддерживает каскад процессов костного оборота, вовлекает в него кальцитриол и ростовые факторы, оптимизирует фосфорный метаболизм. В условиях недостаточного поступления кальция в организм нарушаются естественные процессы образования базовых клеточных единиц, которые у взрослого человека обеспечивают обновление костной ткани, у детей — увеличение костей в длину и ширину [10].

Костный рост представляет собой ступенчатый процесс [9]. Повышению скорости роста, как правило, предшествует накопление кальция в костях. Наиболее выраженный подъем кривой роста отмечается от рождения до года, с 5 до 7 лет и в период пубертатного скачка. Пик

костной массы, то есть генетически детерминированный уровень, достигается к 20–25 годам, после чего прирост кости становится минимальным.

Дефицит кальция у взрослых продолжительное время может протекать бессимптомно, крайне медленно приводить к снижению костной минеральной плотности и появлению некоторых внекостных симптомов. Адаптация организма к дефициту кальция осуществляется путем увеличения его кишечного всасывания и уменьшения почечной экскреции [1, 5, 6, 12, 15].

У детей при дефиците поступления ограничены возможности длительно поддерживать гомеостаз кальция [7, 10, 13, 15]. Это связано с повышенной потребностью и расходом минерала в детском организме на фоне интенсивного роста и развития. В настоящее время установлены минимальные значения суточного потребления кальция, которые взаимосвязаны с антропометрическими показателями и костной минеральной плотностью. Так, например, доказано, что потребление кальция менее 400 мг в сут сопровождается снижением темпов увеличения длины и массы тела, менее 250 мг — уменьшением минеральной плотности кости [11–12]. Кальций также участвует в передаче нервных импульсов, сокращении мышц, обеспечивает активность ряда ферментов, постоянство уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), кальцитонина (КТ) и кальцитриола в крови, что имеет значение для поддержания работы иммунной, эндокринной системы, артериального давления, профилактики рака молочной железы, толстой кишки и других болезней [13,15]. Российскими и зарубежными исследованиями показано, что ежегодно потребление кальция уменьшается во всех возрастных группах. Это формирует высокий риск нарушений процессов роста, увеличения в популяции детей с низкими параметрами физического развития и изменением генетической программы накопления пика костной массы [15–17].

Контроль обеспеченности детей кальцием является важнейшей практической задачей педиатра. Ни у кого не вызывает сомнения, что важнейшей причиной недостаточного поступления кальция в организм является нерациональное питание, обусловленное дефицитом потребления молока и молочных продуктов, нехваткой овощей, фруктов, несбалансированностью рациона [1–3].

Кроме того, обеспеченность кальцием во многом зависит от биодоступности кальция из пищи, которая определяется содержанием кальция в продуктах и степенью всасывания минерала из кишечника. Известно, что ионизированный кальций всасывается легче. Нормальная кислотность желудочного сока, наличие в продуктах пищевых волокон, лактозы, нормальная обеспеченность витамином D также существенно улучшают всасывание кальция в кишечнике.

Из кишечника кальций поступает в кровоток, основное его количество выводится из организма с мочой. По количеству ежедневно выделяемого кальция оценивают его потери. Уровень кальцийурии зависит от возраста, содержания кальция в рационе, уровня потребления белка и натрия [12–15]. Почки способны реабсорбировать 98–99% кальция. Реабсорбция кальция в почках в значительной мере зависит от обеспечения человека витамином D. Кроме того, витамин D занимает особое место в поддержании гомеостаза кальция и фосфора, отложении кальция в костях скелета. Эта точка зрения стала очевидной после того, как сформировалось представление о витамине D как о прегормоне, который превращается в

Кальцинова

для крепких костей и здоровых зубов



**препарат кальция с фруктовыми вкусами,
разработанный специально для детей**



**Когда рекомендуется принимать таблетки
Кальцинова?**

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



**Какая рекомендуемая доза таблеток
Кальцинова?**

- дети от 3 до 4 лет:
1 таблетка в сутки – профилактическая,
2-3 таблетки в сутки – терапевтическая
- дети от 4 лет:
2 таблетки в сутки – профилактическая,
4-5 таблеток в сутки – терапевтическая

Таблетки Кальцинова имеют четыре фруктовых вкуса: малины, ананаса, клубники и киви. Таблетки необходимо разжевывать.



Отпускается в аптеках без рецепта врача. Упаковка: 27 таблеток.
Регистр. свид. МЗ РФ П №015024/01 от 11.01.2009.

Представительство в РФ
123022, г. Москва
ул. 2-я Звенигородская,
д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 6600
Факс: (495) 739 6601
E-mail: info@krka.ru
www.krka.ru



организме в активный метаболит D-гормон [1α,25-дигидроксивитамин D3-1α,25(OH)2D3]. Активный метаболит — 1α,25(OH)2D3 (кальцитриол) в связи с широким спектром его биологического действия относится к гормонам. Именно D-гормон поддерживает в плазме крови физиологический уровень кальция, влияет на всасывание и метаболизм фосфора, воздействует на иммунную, кроветворную системы, регулирует рост и дифференцировку клеток. Механизм действия D-гормона определяется его взаимодействием со специфическими рецепторами [6, 11], которые представлены более чем в 30 органах и тканях, в том числе в желудочно-кишечном тракте (пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка), мочевыделительной (почки, мочеточник, простата) и костно-мышечной системе (остеобласты, остеоциты, хондроциты, поперечно-полосатые мышцы), соединительной ткани (фибробласты, клетчатка). Этот рецепторный аппарат обеспечивает уникальную роль витамина D и его активного метаболита в формировании, минерализации костей скелета и их росте. D-гормон также влияет на костное remodelирование в связи с его способностью активировать и взаимодействовать с рядом локальных факторов типа OPG (остеопротегерин) и RANKL, RANK (трансмембранные рецепторы — активаторы), которые участвуют в клеточных механизмах регуляции остеокластогенеза [14–16].

У населения России, в том числе у детей, чаще регистрируются дефицитные состояния, обусловленные неудовлетворительной обеспеченностью несколькими минералами и витаминами [8]. В связи с этим необходимо оценить целесообразность использования витаминно-минеральных комплексов, содержащих основные микронутриенты (в том числе витамин D) в комплексной программе профилактики дефицитных состояний и коррекции недостаточного потребления кальция.

Наиболее распространенной формой витаминной недостаточности является субнормальная обеспеченность витаминами, которая имеет место среди практически здоровых детей различного возраста [7, 8]. Ее основные причины: нерациональное вскармливание детей первого года жизни и нарушения в питании беременных женщин и кормящих матерей; широкое использование в питании детей рафинированных продуктов, лишенных витаминов в процессе их производства (хлеб тонкого помола, сахар и др.); потери витаминов при длительном и нерациональном хранении и кулинарной обработке продуктов; гиподинамия, сопряженная со значительным уменьшением потребности детей в энергии и соответствующим снижением общего количества пищи, и, следовательно, количества поступающих с ней витаминов [6–8].

Хотя субнормальная обеспеченность витаминами не сопровождается выраженными клиническими нарушениями, она значительно снижает устойчивость детей к действию инфекционных и токсических факторов, физическую и умственную работоспособность; замедляет сроки выздоровления больных детей с различной патологией, способствует обострению хронических болезней верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Профилактика витаминной недостаточности должна быть направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями детей в витаминах и их поступлением с пищей. При этом следует иметь в виду, что весь необходимый для человека набор витаминов может поступать в организм только при условии использования в питании всех групп продуктов, тогда

как одностороннее питание тем или иным продуктом или группой продуктов даже с очень высокой пищевой ценностью не может обеспечить поступление в организм всего спектра витаминов [6–8].

Особенности питания детей в современных условиях не позволяют полностью удовлетворить их потребности во всех основных витаминах только за счет пищевого рациона. В связи с этим необходимо дополнительное снабжение детей витаминами. В последнее время большинство клиницистов признает необходимость сочетания рационального питания с приемом поливитаминных кальцийсодержащих препаратов, особенно в периоды повышенного риска развития основных стоматологических заболеваний [1–3, 7, 8].

Фармацевтические компании предлагают множество различных препаратов кальция. Однако, существует проблема выбора наиболее эффективного и безопасного, особенно, когда речь идет об их назначении детям и беременным женщинам, а также при длительном курсе приема. Доказано, что кальций усваивается только в сочетании с активной формой витамина D [2–12, 14], следовательно, оптимальной является комбинация соли кальция с витамином D₃, как, например, в препарате Кальцинова (КРКА, Словения).

Он является поливитаминным минеральным комплексом, содержащим в одной таблетке 100 мг кальция дигидрофосфата дигидрата (что соответствует 100 мг кальция и 77 мг фосфора) и 100 МЕ холекальциферола.

Таблетки «Кальцинова» содержат не только кальций, фосфор, но и важнейшие витамины для организма ребенка, которые принимают участие в регуляции многих биохимических процессов в организме. Витамин B₆ принимает участие в метаболизме углеводов, жиров и белков; играет важную роль в обеспечении функционирования нервной системы. Витамин А необходим для формирования эпителиальных структур и синтеза зрительного пигмента. Витамин С способствует усвоению железа и принимает участие во многих окислительно-восстановительных реакциях в организме. Прием 1 таблетки Кальцинова обеспечивает 10–15% суточной потребности в кальции.

Жевательная форма таблетки делает ее очень удобной при применении у детей, а в случаях, когда прием таблетированной формы препарата вызывает затруднение, возможно применение гранулята для приготовления напитка. Также в большинстве схем лечения ортопедических болезней данный препарат может назначаться в качестве патогенетической и заместительной терапии. Клинический опыт показывает, что данное сочетание минералов и витаминной группы оказывает выраженный положительный эффект, особенно при лечении остеохондропатий, рахитических деформаций опорно-двигательного аппарата, гипермобильности суставов. Дозировку и схему приема Кальцинова в этом случае определяет лечащий врач под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зелинская Д.И., Ладодо К.С., Конь И.Я. Организация питания детей в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 6. — С. 6–9.
2. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2006. — С. 414.
3. Санникова Н.И., Стенникова О.В. Современные возможности диетотерапии для профилактики и коррекции дефицита кальция у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 29–34.
4. Коровина Н.А., Творогова Т.М. и соавт. Остеопороз у детей: учебное пособие // М., — 2002. — 50 с.
5. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. — М., 2000. — 196 с.
6. Клаттер У. Нарушения минерального обмена и костного метаболизма // Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Под ред. М. Вудли и А. Уэлан. — М., Практика, 1995. — С. 502–601.
7. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1554–1556.
8. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Марченко Т.К. и др. Эффективность пищевой коррекции дефицита кальция у детей дошкольного возраста // Вопр. совр. педиатр. — 2004. — № 3. — С. 87–92.
9. Brown E.M., Chen C.J. Calcium, magnesium and the control of PTH secretion // Bone Miner. — 1989. — № 5. — P. 249.
10. Coe F.L., Favrus M.J. Disorders of Bone and Mineral Metabolism // New York: Raven. — 1992. — P. 178.
11. Econs M.J. et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13 // — J. Clin. Invest. — 1997. — № 100. — P. 2653.
12. Mundy G.R. Calcium Homeostasis: Hypercalcemia and Hypocalcemia (2nd ed). London. — Martin Dunitz., 1990. — P. 1.
13. Pak CYC. Metabolic bone disease // Semin. Nephrol. — 1992. — № 12. — P. 77.
14. Pollak M.R. et al. Three inherited disorders of calcium sensing // Medicine (Baltimore). — 1996. — № 75. — P. 115.
15. Potts J.T. et al. (eds): Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism // J. Bone Miner. Res. — 1991.
16. Schipani E. et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia // N. Eng. J. Med. — 1996. — № 335. — P. 708.

Л.В. Рябова, М.К. Ермакова, Н.Р. Капустина

Ижевская государственная медицинская академия

Влияние базисной терапии на уровень обмена соединительной ткани у детей с бронхиальной астмой

Контактная информация:

Рябова Людмила Владимировна, очный аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии

Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 286, тел.: (3412) 669-554, 8-922-686-56-70, e-mail: ran1329@ya.ru

Статья поступила: 08.12.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание, принадлежащее к числу распространенных аллергических заболеваний у детей. Воспалительный процесс приводит к нарушению обменных реакций в основном веществе соединительной ткани. В работе произведен анализ особенностей обмена лизосомальных ферментов — α -маннозидазы, β -маннозидазы и сиаловых кислот на фоне различных видов базисной терапии бронхиальной астмы у детей в амбулаторных условиях. Основную группу пациентов составили 27 детей, находящихся на комбинированной базисной терапии. Вторую группу составили 43 пациента, получающие монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Третью — 38 детей, не получающих базисную терапию. В контрольную группу вошли 30 детей, не имеющих хронических заболеваний. Результаты проведенных исследований показали, что адекватная базисная терапия бронхиальной астмы у детей оказывает корректирующее влияние на обмен биополимеров соединительной ткани.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, базисная терапия, комбинированные препараты, монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, соединительная ткань, α -маннозидаза, β -маннозидаза, сиаловые кислоты.

Отношение к бронхиальной астме как к хроническому воспалительному заболеванию с прогрессирующим течением позволяет эффективно контролировать ее противовоспалительными противоастматическими препаратами. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) используются в лечении бронхиальной астмы уже около 30 лет и составляют основу противовоспалительной терапии этого заболевания [1, 2].

При недостаточном контроле симптомов астмы терапевтически более эффективным является назначение невы-

соких доз ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия в одном баллончике, чем удвоение дозы стероидов [2]. Однако, стратегия применения препаратов этого класса в последние годы активно дискутируется [3].

При бронхиальной астме, интерпретируемой в настоящее время как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патологический процесс вовлекаются все структуры стенки бронха [4], в том числе и соединительнотканые компоненты [5]. Воспалительный процесс приводит к нарушению обменных реакций в основном

123

L.V. Riabova, M.K. Yermakova, N.R. Kapustina

Izhevsk State Medical Academy

Effect of the basis therapy on the connective tissue tern-over level in children with bronchial asthma

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease and it belongs to the widely spread allergies among children. The inflammation leads to the disorder in the exchange reactions within the main substance of the connective tissue. This research analyzes peculiarities of the tern-over in lisomal enzymes — α -mannosidase, β -mannosidase and sialic acids against the backdrop of different types of the basis therapy of bronchial asthma in children in the outpatient conditions. They basic group of patients was made up of 27 children, undergoing a combined basic therapy. The patients of second group ($n = 43$) were administered the inhalant glucocorticosteroids. The third group ($n = 38$) ho did not receive any basis therapy. The control group included 30 healthy children. The results of the investigations showed that the adequate basic therapy of bronchial asthma in children have a favorable effect on the connective tissue biopolymers tern-over.

Key words: bronchial asthma, basis therapy, inhalant glucocorticosteroids, connective tissue, α -mannosidase, β -mannosidase, sialic acids children.

Группы пациентов	Степень тяжести						«Стаж» заболевания	Длительность базисной терапии ¹ или ее отсутствие ²
	легкая		средняя		тяжелая			
	абс.	$P \pm m$ (%)	абс.	$P \pm m$ (%)	абс.	$P \pm m$ (%)	$M \pm m$ (годы)	$M \pm m$ (мес)
Первая ¹ $n = 27$	0	0	13	$48,1 \pm 9,6$	14	$51,9 \pm 9,6$	$6,5 \pm 0,8$	$8,4 \pm 1,2$
Вторая ¹ $n = 43$	3	$7,0 \pm 3,9$	32	$74,4 \pm 6,7$	8	$18,6 \pm 5,9$	$4,6 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,8$
Третья ² $n = 38$	6	$15,8 \pm 5,9$	28	$73,7 \pm 7,1$	4	$10,5 \pm 4,9$	$6,1 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,7$

Таблица 2. Активность лизосомальных ферментов и сиаловых кислот в сыворотке крови у детей

Группы пациентов	α-маннозидаза	β-маннозидаза	Сиаловые кислоты
	<i>M ± m</i> (мкмоль/час в л)	<i>M ± m</i> (мкмоль/час в л)	<i>M ± m</i> (ммоль/л)
Первая <i>n</i> = 27	80,8 ± 3,00***	35,7 ± 1,60***	1,79 ± 0,10****
Вторая <i>n</i> = 43	100,7 ± 2,10***	42,3 ± 0,20***	2,2 ± 0,04*
Третья <i>n</i> = 38	118,9 ± 2,70	50,3 ± 2,00	2,9 ± 0,20
Контрольная группа	79,4 ± 2,90	25,7 ± 2,85	1,6 ± 0,20

Примечание:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$: достоверность различий показателей первой, второй групп по отношению к третьей группе;

— $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$: достоверность различий показателей первой группы по отношению ко второй;

" — $p < 0,01$; "" — $p < 0,001$: достоверность различий показателей первой, второй групп по отношению к контрольной группе.

В табл. 2 представлены данные активности α-маннозидазы и β-маннозидазы в сыворотке крови у исследуемых пациентов. У пациентов с бронхиальной астмой уровень лизосомальных ферментов и сиаловых кислот выше, чем у детей контрольной группы, что свидетельствует об активности воспалительного процесса в организме. Уровень лизосомальных ферментов и сиаловых кислот у пациентов третьей группы был достоверно выше, чем у детей первой и второй групп. То есть, при отсутствии базисной терапии активность воспалительного процесса в стенке бронхов значительно выше. У больных первой группы, показатели уровня обмена соединительной ткани были достоверно ниже, чем у больных второй группы, что свидетельствует о более высокой эффективности базисной терапии комбинированными препаратами, по сравнению с монотерапией ИГКС.

Таким образом, активность показателей воспалительного процесса у детей, получающих комбинированную базисную терапию и монотерапию ИГКС достоверно ниже, чем у детей, не получающих адекватного лечения. При этом наиболее низкие показатели лизосомальных ферментов и сиаловых кислот получены у детей первой группы, что свидетельствует о более высокой эффективности комбинированной базисной терапии в сравнении с монотерапией ИГКС.

Достоверно низкие показатели исследуемого соединительнотканного обмена в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, получающих комбинированные препараты, следует связать с угасанием воспалительных реакций и усилением репаративных процессов в бронхах. Эти изменения косвенно позволяют судить об уменьшении катаболизма соединительной ткани.

Корреляционный анализ показал высокую положительную взаимосвязь между активностью α-, β-маннозидазы и уровнем общего IgE ($r = 0,43$, $p < 0,01$ и $r = 0,55$, $p < 0,01$, соответственно), α-, β-маннозидазами и эозинофилией периферической крови ($r = 0,40$; $p < 0,01$ и $r = 0,61$; $p < 0,01$, соответственно). Отмечается положительная, средней силы взаимосвязь концентрации сиаловых кислот с общим IgE ($r = 0,31$; $p < 0,05$) и эозинофилией периферической крови ($r = 0,36$; $p < 0,05$), что является показателем взаимосвязи активности обмена соединительной ткани и аллергического процесса.

Следовательно, на фоне проведения базисной терапии у детей с бронхиальной астмой воспалительный процесс менее выражен по сравнению с группой детей, не получающих базисного лечения. При этом показатели α-маннозидазы, β-маннозидазы и сиаловых кислот достоверно ниже у детей, получающих комбинированные препараты, чем у пациентов на монотерапии ИГКС, несмотря на то, что в первой группе преобладали дети с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Заключение. Проведение базисной терапии бронхиальной астмы у детей оказывает корректирующее влияние на обмен биополимеров соединительной ткани, особенно при использовании комбинированных препаратов.

Включение в комплексное обследование детей с бронхиальной астмой определения уровня показателей соединительнотканного обмена (α-маннозидазы, β-маннозидазы и сиаловых кислот) в сыворотке крови может иметь практическое значение, так как они отражают активность воспалительного процесса и могут служить критерием эффективности проводимой терапии бронхиальной астмы у детей и прогнозирования течения болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2006) / Под ред. Чучалина А.Г. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. — 104 с.
2. Гелпе Н.А., Денисова А.Р., Соколова Н.И. Новое в комбинированной терапии средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. — 2007. — № 4. — С. 12–16.
3. Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клинко-патогенетическое обоснование // Пульмонология. — 2006. — № 2. — С. 121–126.
4. Hogg J.C. Pathology of asthma // Clin. Chest. Med. — 1984. — V. 5, № 4. — P. 567–571.
5. Bramley A.M., Thomson R.J., Roberts C.R. et al. Hypothesis: excessive bronchoconstriction in asthma is due to decreased air way elastance // Eur. Respir. J. — 1994. — V. 7, № 2. — P. 337–341.
6. Шараев П.Н., Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р. и соавт. Соединительная ткань в детском возрасте: монография. — Ижевск, 2005. — 152 с.

7. Ермакова М.К. Аллергические болезни органов дыхания у детей и подростков Удмуртии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ижевск, 2000. — 44 с.
8. Емельянова Л.Ф. Клинико-метаболические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1999. — 21 с.
9. Кольман Р. Наглядная биохимия. 2-е изд.: пер. с нем. — М.: Мир, 2004. — 469 с.
10. Кривоносов В.М. Клинико-метаболические показатели в оценке эффективности комплексной терапии детей с хроническим гастроудоденитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2007. — 25 с.
11. Русакова М.П. Клинико-метаболические особенности эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 2006. — 25 с.

Г.Д. Алеманова

Оренбургская государственная медицинская академия

Прерывистая гипоксическая гипобария в лечении бронхиальной астмы у детей на этапе реабилитации

Контактная информация:

Алеманова Галина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ОрГМА

Адрес: 460044, Оренбург, ул. Конституции, д. 7, тел.: (3532) 31-02-71, e-mail: galina.alemanova@bk.ru

Статья поступила: 03.11.2008 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

126

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний легких у детей. Расстройство иммунных механизмов является одной из причин развития воспалительных изменений в легких. Цель данного исследования — определить клинико-иммунологическую эффективность баротерапии при лечении бронхиальной астмы у детей препубертатного возраста и подростков. В работе проанализированы клинико-иммунологические параметры у 129 детей, больных верифицированной atopической БА разной степени тяжести в периоде ремиссии до и после курса баротерапии в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1». Клиническая эффективность баротерапии выражалась удлинением ремиссий и уменьшением суммарной балльной оценки тяжести астмы. Отмечалась положительная динамика показателей цитокинового профиля, что выразилось в снижении содержания ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18, повышении ИФН γ в сыворотке крови. Курс баротерапии оказывает благоприятное влияние на указанные показатели у больных БА и выраженность этого влияния зависит от тяжести заболевания и возраста ребенка. Полученные результаты позволяют заключить, что применение баротерапии у детей больных БА приводит к положительной клинико-иммунологической динамике, особенно у детей препубертатного возраста. Определение уровня цитокинов может служить дополнительным тестом для оценки эффективности баротерапии у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, баротерапия, цитокины, дети.

G.D. Alemanova

Orenburg State Medical Academy

Intermittent hypobaric hypoxic stimulation in treatment of children with bronchial asthma at the period of rehabilitation

Bronchial asthma is one of the widespread chronic diseases of lungs. Immune mechanisms of disorder are one of the causes which lead to pathologic changes in lungs. The aim: to determine the clinical and immunologic effectiveness of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation of treatment of children with bronchial asthma of prepubertal and pubertal periods. In the present work there were observed the clinical and immunologic parameters of 129 children with the verified atopical bronchial asthma of different degree at the remission period before and after the course of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation in conditions of the medical hypobaric pressure chamber with many seats «Ural-1». Clinic effectiveness of hypobaric hypoxic stimulation revealed in continuation of remissions and diminishing of total numerical score of asthma degree. The positive dynamic indexes of cytokine profile was observed. It revealed in reduction of IL 1 β , IL 4, IL 5, IL 18 levels and stimulated production of IFN γ in blood serum. The course of hypobaric hypoxic stimulation has the positive impact on the named indexes of the patients with bronchial asthma and its intensity depends on the degree of disease and of the age of the child-patient. Thus the use of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation in treatment of children's with bronchial asthma led to the immunologic positive dynamics, especially of the children of prepubertal period. Determination of the immunologic indexes and the level of the cytokines can be used as the additional tests for the evaluation of the effectiveness of pressure adaptation to the periodical hypobaric hypoxic stimulation of children.

Key words: bronchial asthma, periodical hypobaric hypoxic stimulation, cytokines, children.

В соответствии с современной концепцией основным патогенетическим механизмом бронхиальной астмы (БА) является воспаление [1]. Цитокины участвуют в развитии воспаления дыхательных путей при астме и определяют ее тяжесть [2, 3]. Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания [4]. Расстройство иммунных механизмов является одним из факторов, влияющих на развитие воспалительных изменений в легких [5, 6]. Представляется перспективным использование барокамерной гипобарической гипоксической стимуляции в лечении БА у детей на этапе реабилитации [7]. Целью настоящего исследования явилось определение клиничко-иммунологической эффективности гипобаротерапии при БА у детей.

Под наблюдением находилось 129 детей в возрасте от 7 до 16 лет (71 в препубертатном периоде и 58 подростков), больных верифицированной БА разной степени тяжести в период ремиссии. Больные основной группы были распределены по степени тяжести бронхиальной астмы: у 9 детей установлена легкая степень тяжести заболевания, у 103 больных — средняя степень и у 17 — тяжелая.

Курс лечения в условиях многоместной медицинской гипобарической барокамеры «Урал-1» проводили по стандартной методике [8]. Длительность лечения составила 24 сеанса с частотой 6 раз в нед продолжительностью 1 час. Каждый лечебный сеанс состоял из подъема, пребывания на «высоте» и спуска. Адаптация к барокамерной гипоксии осуществлялась путем постепенного «подъема» детей со скоростью 3–5 м/сек, начиная с «высоты» 1000 метров, с ежедневным прибавлением по 500 метров до конечной высоты 3500 метров, с последующим проведением сеансов на указанной высоте. Спуск осуществлялся со скоростью 1–3 м/с.

Для оценки эффективности лечения в течение года, предшествующего курсу бароадаптации, и года, следующего за ним, сравнивались основные клинические признаки тяжести течения астмы (частота, тяжесть, длительность приступов бронхообструкции, резистентность к лекарственным препаратам) и длительность ремиссий. Признаки заболевания ранжировались по пятибалльной системе в зависимости от степени их выраженности [9]. Степень тяжести заболевания определялась по сумме баллов по-

казателей. Сумма баллов 4–8 соответствовала легкому течению заболевания, 9–13 — средней степени тяжести, от 14 и более — тяжелому течению.

Эффективность лечения устанавливалась по разности суммарной балльной оценки основных показателей тяжести течения заболевания в анамнезе и катаннезе в течение года. Эффект оценивался как хороший при разности баллов 4 и более, как удовлетворительный — при разности в 3 балла и неудовлетворительный (отсутствие эффекта) при меньшем количестве баллов.

Содержание ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18, ИФН γ определяли в сыворотке крови ИФА методом. Уровень ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИФН γ — с использованием коммерческих тест-систем ООО «Протеиновый контур», ИЛ 5 — реактивов Biosource international (USA), ИЛ 18 — фирмы Bender Medsustens (USA). Полученные данные обработаны статистическими методами с использованием программы «Биостатистика». Выявление статистически значимых различий в сравниваемых группах осуществлялось на основе *t*-критерия Стьюдента. На первом этапе работы (перед началом курса баротерапии) проведена оценка показателей цитокинового профиля в сыворотке крови у 129 больных препубертатного возраста и подростков с разной степенью тяжести БА в период ремиссии (табл. 1).

Как показали результаты анализа, средние значения всех изученных показателей цитокинового профиля у детей препубертатного возраста и подростков вне зависимости от тяжести БА (при легкой, средней и тяжелой степени) были статистически достоверно выше нормальных значений ($p < 0,05$), за исключением уровня ИФН γ у детей препубертатного возраста с легкой степенью заболевания ($p > 0,05$). При сравнении всех указанных показателей в зависимости от возраста детей отдельно при легкой, средней и тяжелой степенях астмы оказалось, что подавляющее большинство параметров было статистически достоверно выше у детей подросткового возраста по сравнению с препубертатным ($p < 0,05$), однако, при БА средней степени тяжести уровень ИЛ 1 β имел примерно одинаковое значение у детей обеих возрастных групп, а концентрация ИЛ 4 была достоверно выше в препубертатном возрасте, чем в подростковом; при тяжелой астме среднее значение концентрации ИФН γ было достоверно больше у детей препубертатного возраста, чем у подростков.

Таблица 1. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей препубертатного и подросткового возраста, страдающих бронхиальной астмой разной степени тяжести, в период ремиссии до курса гипобаротерапии ($M \pm m$)

Показатель	Нормальное значение	Легкая степень			Средняя степень			Тяжелая степень		
		препубертат (1)	пубертат (2)	достоверность различий	препубертат (1)	пубертат (2)	достоверность различий	препубертат (1)	пубертат (2)	достоверность различий
ИЛ 1 β пг/мл	31,08 $\pm$ 1,07	42,0 $\pm$ 2,66	57,34 $\pm$ 3,58	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	72,64 $\pm$ 4,21	67,04 $\pm$ 3,34	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	62,70 $\pm$ 11,05	105,6 $\pm$ 10,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 4 пг/мл	18,5 $\pm$ 1,5	97,2 $\pm$ 8,36	119 $\pm$ 6,52	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,001$	135,04 $\pm$ 3,26	74,97 $\pm$ 5,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	104,08 $\pm$ 4,33	132,9 $\pm$ 5,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	4,4 $\pm$ 0,48	8,66 $\pm$ 1,1	36,67 $\pm$ 0,88	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,001$	14,11 $\pm$ 1,16	27,28 $\pm$ 4,82	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$	17,82 $\pm$ 1,31	67,49 $\pm$ 4,51	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИЛ 18 пг/мл	81,0 $\pm$ 3,79	116 $\pm$ 16,29	209,3 $\pm$ 12,7	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	247,7 $\pm$ 24,77	377,82 $\pm$ 7,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,001$ $p_{2-n} < 0,001$	353,7 $\pm$ 11,45	493,67 $\pm$ 4,33	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$
ИФН γ пг/мл	26,7 $\pm$ 2,7	23,92 $\pm$ 2,61	78,25 $\pm$ 7,55	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} > 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	56,5 $\pm$ 3,25	65,88 $\pm$ 2,86	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$	97,61 $\pm$ 8,44	58,20 $\pm$ 5,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-n} < 0,05$ $p_{2-n} < 0,05$

Далее показатели цитокинового статуса были изучены при разной степени тяжести БА отдельно у детей препубертатного (71 пациент) и подросткового (58 больных) возраста.

В препубертатном периоде уровень трех показателей цитокинового профиля (ИЛ 5, ИЛ 18, ИФН γ) статистически достоверно увеличивался при нарастании степени тяжести заболевания. Уровень ИЛ 4 был достоверно больше при средней степени тяжести, чем при тяжелой и легкой степени. Концентрация ИЛ 1 β была достоверно больше только при средней степени тяжести заболевания, чем при легкой (табл. 2).

У подростков различия показателей цитокинового профиля в зависимости от тяжести БА были несколько иными.

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей препубертатного возраста в период ремиссии в зависимости от степени тяжести БА ($M \pm m$)

Показатель	Степень тяжести бронхиальной астмы			Достоверность различий
	легкая (1)	средняя (2)	тяжелая (3)	
ИЛ 1 β пг/мл	42,0 $\pm$ 2,66	72,64 $\pm$ 4,21	62,70 $\pm$ 11,05	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ 4 пг/мл	97,2 $\pm$ 8,36	135,04 $\pm$ 3,26	104,08 $\pm$ 4,33	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	8,66 $\pm$ 1,1	14,11 $\pm$ 1,16	17,32 $\pm$ 1,31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 18 пг/мл	116,0 $\pm$ 16,29	247,7 $\pm$ 24,77	353,67 $\pm$ 11,45	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИФН γ пг/мл	23,92 $\pm$ 2,61	56,50 $\pm$ 3,25	97,61 $\pm$ 8,44	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей пубертатного возраста в период ремиссии в зависимости от степени тяжести БА ($M \pm m$)

Показатель	Степень тяжести бронхиальной астмы			Достоверность различий
	легкая (1)	средняя (2)	тяжелая (3)	
ИЛ 1 β пг/мл	57,34 $\pm$ 3,58	67,04 $\pm$ 3,34	105,62 $\pm$ 10,68	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 4 пг/мл	119,0 $\pm$ 6,52	74,97 $\pm$ 5,68	132,9 $\pm$ 5,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 5 пг/мл	36,67 $\pm$ 0,88	27,28 $\pm$ 4,82	67,49 $\pm$ 4,51	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИЛ 18 пг/мл	209,33 $\pm$ 12,72	377,82 $\pm$ 7,98	493,67 $\pm$ 4,33	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИФН γ пг/мл	78,25 $\pm$ 7,55	65,88 $\pm$ 2,86	58,2 $\pm$ 5,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

В этом возрасте величина двух показателей (ИЛ 1 β , ИЛ 18) статистически достоверно увеличивалась при нарастании степени тяжести астмы. Уровень ИЛ 5 был достоверно выше при тяжелой степени, чем при средней и при легкой, а при двух последних степенях достоверно не различался. Концентрация ИЛ 4 была достоверно ниже при средней степени тяжести, чем при легкой и тяжелой. Уровень ИФН γ был статистически выше только при легкой степени по сравнению с тяжелой (табл. 3).

Сопоставление тяжести астмы в баллах, оцененной в период обострения заболевания, с параметрами цитокинового профиля у 129 больных в период ремиссии выявило положительные средние корреляции ($r = +0,58$) между клиническими показателями (в баллах) и содержанием в сыворотке крови ИЛ 18.

Таким образом, и в данном случае очевидна информативность содержания ИЛ 8 в сыворотке крови больных в период ремиссии.

Поскольку курс баротерапии допустимо проводить только во время ремиссии, то ее влияние на цитокиновый профиль оценивалось по динамике ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18, ИФН γ до и после курса лечения и спустя 3 мес после его окончания. Анализ динамики изученных показателей цитокинового профиля в процессе баролечения при всех степенях тяжести астмы у детей препубертатного и подросткового возраста представлен на рис. 1. Положительная динамика цитокинов тем больше проявляется, чем меньше тяжесть астмы, и в препубертатном возрасте выражена больше, чем в подростковом.

Так, у детей с легкой и средней степенью тяжести заболевания в препубертатном возрасте в результате гипобаротерапии концентрация 4-х исследованных цитокинов (ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 18) в сыворотке крови статистически достоверно понизилась, а уровень ИФН γ достоверно повысился. У пациентов с легкой астмой уровни всех интерлейкинов, кроме ИЛ 5, достигли нормальных значений, а при средней степени тяжести астмы показатели почти всех цитокинов (кроме ИЛ 5) не достигли нормального значения. При тяжелой степени БА в препубертатном возрасте достоверно снизилась концентрация ИЛ 4, ИЛ 5 и ИЛ 18, не достигнув нормальных значений, а в подростковом возрасте достоверно снизилась только концентрация ИЛ 18, но оставалась значительно выше контрольного значения. Таким образом, курс баротерапии оказывает благоприятное влияние на указанные показатели у больных БА, и выраженность этого влияния зависит от тяжести заболевания и возраста ребенка.

Клиническая эффективность гипобаротерапии была изучена по данным катамнеза через год после курса лечения в барокамере по результатам клинического наблюдения (через 1, 3, 6 мес и 1 год), анкетирования и медицинской документации у 100 детей (по 50 в препубертатном и подростковом возрасте) в зависимости от степени тяжести процесса. Более чем у половины пациентов ремиссия болезни длилась 3–6 мес и значительно реже — 10–11 мес. У всех больных наступление ремиссии было обусловлено базисной терапией. До лечения в барокамере все основные признаки астмы в обеих возрастных группах нарастали при увеличении степени тяжести заболевания, а при одинаковой степени тяжести средние их значения мало различались в зависимости от возраста.

После гипобаротерапии у больных обеих групп три основных показателя (частота и тяжесть приступов бронхообструкции, резистентность к лекарственным средствам) и общая сумма баллов оценки всех признаков статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшались.

В год, предшествующий лечению, у 99 (77%) больных ремиссия была сравнительно короткой (3–6 мес) и только у

30 (23%) больных длилась 10–11 мес. При клиническом наблюдении в течение года после лечения в барокамере из 100 пациентов у 26 (26%) больных приступов в течение года не было (этим детям показан повторный курс баротерапии), у 69 (69%) больных были ремиссии длительностью 11 мес (у этих больных изменилась тяжесть течения астмы: приступы стали редкими, легкими, снизилась потребность в β_2 -агонистах короткого действия, этим детям показана базисная терапия и повторный курс баролечения), у 5 (5%) больных отмечалась непродолжительная (3–6 мес) ремиссия (этим пациентам показана традиционная медикаментозная терапия).

Хороший эффект был констатирован более чем у половины больных (54%), удовлетворительный — у 25% и неудовлетворительный — у 21% больных. При сравнении эффективности лечения в зависимости от возраста детей особых различий не выявлено, но результат лечения зависел от степени тяжести заболевания. Хороший эффект чаще отмечался при легкой астме (77,8%), реже — при средне-тяжелой (53,3%) и тяжелой (43,7%), а частота удовлетворительного и неудовлетворительного эффекта, наоборот, несколько увеличивалась при нарастании степени тяжести заболевания (рис. 2).

Анализ полученных результатов показал, что курс баротерапии приводит к контролируемому течению БА у детей на протяжении года, которое проявлялось существенным удлинением ремиссий у большинства больных и уменьшением суммарной балльной оценки приступов бронхообструкции, причем хороший клинический эффект чаще отмечался при легкой и средне-тяжелой астме.

Следует отметить, что лечебный эффект бароадаптации зависит от гипоксемии, которая обусловлена снижением парциального давления кислорода в воздухе барокамеры с развитием компенсаторных реакций со стороны различных систем (и в том числе иммунной), участвующих в клинических проявлениях аллергии. Вероятно, что изменение кислородной напряженности при прерывистой гипоксии может модулировать степень ответа цитокинов путем изменения экспрессии цитокиновых рецепторов [10]. Учитывая наличие разносторонних эффектов ИЛ 18, в том числе и провоспалительного, снижение его уровня в совокуп-

ности со снижением содержания ИЛ 4, ИЛ 5, очевидно, приводит к снижению выраженности аллергического воспаления, что обуславливает положительную клиническую динамику после курса баротерапии. Относительно ИФН γ следует учитывать возможность противоположных его сдвигов (снижение, повышение) при БА [11]. ИФН γ ингибирует иммунологические реакции, связанные с активацией Th 2 типа, и, являясь антагонистом ИЛ 4, оказывает супрессивное действие на выработку IgE. Таким образом, повышение его уровня после баротерапии может препятствовать развитию аллергического воспаления [12]. Известно, что основу бароадаптации у детей БА, составляет повышение активности симпатoadреналовой системы, увеличение глюкокортикоидной функции надпочечников за счет увеличения содержания физиологически активной свободной фракции гормона, а также снижения уровня гистамина крови. Биохимические сдвиги при баротерапии могут приводить не только к улучшению течения астмы, но и положительной динамике иммунологических показателей у детей с БА [13]. Более значимые изменения иммунологических показателей после курса гипобаротерапии у больных препубертатного возраста, по сравнению с подростковым, можно объяснить особенностями иммунной системы и гормонального статуса у детей различного возраста [14, 15]. Имеются данные, что гипоксиперотерапия повышает активность антиоксидантных ферментов, стабилизирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), связанные с повреждением мембранно-рецепторных механизмов клетки, приводя к адренергическому дисбалансу, функциональной неполноценности лимфоцитов [16]. Стабилизация ПОЛ приводит к улучшению функциональной характеристики иммунной системы, модулирует степень цитокинового ответа [17].

Таким образом, гипобаротерапия у детей с БА приводит к положительной клинико-иммунологической динамике, снижению выраженности аллергического воспаления. Комплексное определение уровня цитокинов у больных БА может служить маркером воспалительной реакции, которая определяет глубину патологического процесса, и является важным дополнительным критерием эффективности прерывистой гипоксии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Бабкина О.Ю. и др. Воспаление — узловое проблема в понимании этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы // Рос. аллергол. журн. — 2007. — № 6. — С. 8–13.
2. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии // Рос. аллергол. журн. — 2007. — № 1. — С. 5–15.
3. Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapies for asthma // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2002. — V. 42. — P. 81–98.
4. Емельянов А.В., Счетчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы // Рос. аллергол. журн. — 2007. — № 4. — С. 9–17.
5. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция бронхиальной астмы у детей // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 1. — С. 26–35.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Козлов В.А. и др. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии. — М., 2007. — 450 с.
7. Федосеев Г.Б. К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой. Итоги и перспективы // Рос. аллергол. журн. — 2005. — № 4. — С. 46–51.
8. Успенская В.П., Воляник М.Н., Меерсон Ф.З. и др. Лечение больных бронхиальной астмой в барокамере пониженного давления (гипобаротерапия): Метод. рекомендации. МЗ СССР. — М., 1991. — 13 с.
9. Сергеева К.М., Москвичев О.К., Белозерцева В.Н. и др. Критерии оценки эффективности баротерапии бронхиальной астмы у детей. Бронхиальная астма: Сб. научн. трудов. — Л., 1989. — С. 132–136.
10. Архипенко Ю. В., Сазонтова Т. Г. Повышение резистентности функциональных систем при адаптации к изменению уровня

- кислорода. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. Материалы IV Российской конференции. — М., 2005. — С. 5–6.
11. Удалова В.А., Латышева Т.В., Варфоломеева М.И. и др. Перспективы изучения цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой // Рос. аллергол. журн. — 2005. — № 3. — С. 12–20.
12. Зайцева О.В., Малиновская В.В., Зайцева С.В. и др. Система интерферона и бронхиальная астма у детей // Аллергология. — 2000. — № 4. — С. 7–13.
13. Воляник М.Н. Адаптация к гипобарической гипоксической стимуляции и ее терапевтическая эффективность у детей с аллергическими заболеваниями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук — М., 1993. — 24 с.
14. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 29–35.
15. Колосова Е.Г. Особенности гормонального статуса, больных бронхиальной астмой, и влияние на него адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 20 с.
16. Алеманова Г.Д. Комбинированное лечение бронхиальной астмы у детей путем адаптации к регламентированной барокамерной гипоксии и применения антиоксидантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 20 с.
17. Федосеев Г.Б. Проблемы этиологии и патогенеза бронхиальной астмы и возможность немедикаментозного лечения // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С. 73–80.

Е.А. Шевченко

Сибирское отделение Российской академии медицинских наук
ГУ НИИ медицинских проблем Севера

Возможности трансвагинальной эхокардиографии для пренатальной диагностики врожденных пороков сердца

Контактная информация:

Шевченко Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера

Адрес: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г, тел.: 8 (3912) 28-06-83, e-mail: Shevchenko25@rambler.ru

Статья поступила: 25.01.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

130

Ультразвуковое исследование в I триместре беременности может быть успешно использовано для осуществления ранней пренатальной диагностики врожденных пороков сердца у плодов с экстракардиальными аномалиями и эхографическими маркерами хромосомной патологии.

Ключевые слова: плод, ранние сроки беременности, врожденные пороки сердца, экстракардиальные аномалии, трансвагинальная эхокардиография.

Показатель смертности от врожденных пороков сердца (ВПС) на сегодняшний день остается высоким и составляет 45,9% [1]. Согласно данным И.Н. Ступакова, среди детей, рожденных с ВПС, 14–29% умирают в первую неделю жизни, 19–42% — в течение первого месяца, а 40–87% детей не доживают до одного года [4]. ВПС вызывают интерес у специалистов дородовой диагностики, так как являются и наиболее распространенной аномалией развития с популяционной частотой 8–12 случаев на 1000 новорожденных. По данным

Е.В. Юдиной, патология других органов и систем при ВПС была отмечена у 56% плодов, при этом в 47% наблюдений полный диагноз был поставлен до родов. Чаще всего ВПС сочетаются с задержкой внутриутробного развития, эхографическими маркерами хромосомных aberrаций и неиммунной водянкой. Частота грубой патологии хромосом при ВПС в сочетании с экстракардиальными аномалиями (ЭКА) составила 53,1%. Из аномалий развития чаще всего регистрировались пороки центральной нервной системы — 29,4%; мочевого выделительного аппарата — 29,4%.

Ye.A. Shevchenko

Siberian department of the Russian Academy of Medical Sciences
SE Research Institute of the Northern medical problems

Transvaginal echocardiography for the prenatal detection of the congenital heart diseases

The ultrasonic study in the early pregnancy may successfully be used to perform the early prenatal detection of the congenital heart diseases in fetuses with the noncardiac abnormalities and sonographic markers of the chromosome pathology.

Key words: fetus, early pregnancy, congenital heart diseases, noncardiac abnormalities, transvaginal echocardiography.

тельной системы — 16,2%; пороки лица и деформации кистей и стоп — 13,2%; омфалоцеле — 11,8%; врожденные пороки кишечника, кистозная гигрома шеи, пороки опорно-двигательного аппарата — по 5,9%; другие пороки — 16,2% [6]. Согласно результатам исследований, проведенных разными авторами, частота хромосомных aberrаций при изолированных ВПС составляет в среднем только 10,2%, тогда как при сочетании ВПС с пороками развития других органов и систем — 62,6% [6].

Таким образом, врач, проводящий ультразвуковое исследование и выявивший ВПС пренатально, должен помнить, что риск экстракардиальной и хромосомной патологии при ВПС у плода высок, поэтому комплексное обследование беременной должно обязательно включать тщательное изучение анатомии всех органов и систем плода, а также пренатальное кариотипирование.

Целью нашего исследования явилось изучение реальных возможностей трансвагинальной эхокардиографии для пренатальной диагностики ВПС у плодов с ЭКА и/или эхографическими маркерами хромосомной патологии в ранние сроки беременности при консультативном исследовании в I триместре беременности.

С 2003 по 2007 г. нами проведено 16 645 эхографических исследований на сроках гестации 11 нед 1 день — 16 нед 1 день с использованием трансвагинального доступа и с оценкой ультразвуковой анатомии плода, в том числе с детальным изучением 4-х камерного среза сердца и среза «через 3 сосуда». ВПС в сочетании с ЭКА зарегистрированы у 67 плодов/новорожденных. Возраст пациенток исследуемой группы колебался от 18 до 43 лет и в среднем составил 27,2 года. У всех пациенток, включенных в исследование, беременность наступила «естественным путем». Следует отметить, что только у 11,9% беременных возраст превышал 35 лет, фактор риска (наличие ВПС у членов семьи) имели только 2,2% пациенток.

Пренатальная диагностика ВПС у плодов с ЭКА в конце I-го и начале II-го триместра беременности была осуществлена на ультразвуковых приборах LOGIC 500 pro series, LOGIC 700 pro series, VOLUSON 730 PRO и VOLUSON 730 EXPERT с использованием В-режима, режима цветного доплеровского картирования, импульсной доплерографии согласно схеме, предложенной М.В. Медведевым [5]. Также для ранней пренатальной диагностики использованы специальные 3/4D режимы исследования сердца плода (технология DiagnoSTIC, TUI, inversion, glass body). Цитогенетические исследования выполнены в клинической лаборатории родильного дома № 5 и Краевом Диагностическом центре медицинской генетики. Патологоанатомическая верификация пренатального диагноза в случаях медицинского прерывания беременности проводилась в Красноярском краевом патологоанатомическом бюро при участии врачей ультразвуковой диагностики нашего отделения, врача-генетика.

Полученные нами результаты ультразвуковой диагностики ВПС у плодов/новорожденных с ЭКА представлены следующим образом: пренатальная диагностика ВПС оказалась возможной в ранние сроки беременности у 48 (71,6%) плодов. Во второй половине беременности диагностировано 10 (15%) случаев данной патологии, и в 9 (13,4%) случаях ВПС были обнаружены у новорожденных с ЭКА. Таким образом, нами пренатально были диагностированы ВПС у 86,6% плодов с различными ЭКА. Спектр различных врожденных пороков развития заре-

Таблица 1. Спектр экстракардиальных аномалий, зарегистрированных у плодов/новорожденных с врожденными пороками сердца

Экстракардиальные аномалии	Количество наблюдений	
	n	%
Кистозная гигрома шеи	12	17,9
Множественные врожденные пороки развития	26	38,8
Дефекты передней брюшной стенки (омфалоцеле/грыжа пупочного канатика)	8	11,9
Врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата, в том числе:	8	11,9
• синдром дефекта лучевой кости;	2	
• олигодактилии;	1	
• синдактилии;	2	
• аномальная установка стоп;	2	
• дисплазия тазобедренных суставов	1	
Врожденные пороки развития центральной нервной системы, в том числе:	2	3
• экзэнцефалия;	1	
• гипоплазия мозжечка	1	
Врожденные пороки развития мочеполовой системы, в том числе:	6	9
• пиелозкстозии;	4	
• мультикистозная дисплазия почки;	1	
• агенезия одной почки	1	
Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, в том числе:	4	6
• атрезия пищевода;	3	
• незавершенный поворот кишечника	1	
Врожденные пороки развития органов грудной клетки (интралобарная легочная секвестрация)	1	1,5

гистрированных у плодов/новорожденных с ВПС представлен в табл. 1. В наших исследованиях наибольшее количество всех ЭКА, сочетающихся с ВПС пришлось на долю множественных врожденных пороков развития. Также следует отметить, что пренатальная диагностика ЭКА в данной группе была осуществлена при скрининговом ультразвуковом исследовании в 94% наблюдений, при этом уже в ранние сроки у 68,7% плодов. Однако, ни в одном из представленных наблюдений пренатальный диагноз ВПС не был установлен в ходе скринингового исследования в I триместре беременности.

ВПС с определением их нозологической формы были диагностированы в ходе консультативного ультразвукового обследования, показанием к которому явились обнаруженные на скрининговом исследовании у 48 плодов врожденные пороки развития и/или эхографические маркеры хромосомной патологии. В целом эхографические маркеры были зарегистрированы в I-м триместре беременности у 76,1% плодов. Также следует отметить, что большинство плодов имело несколько маркеров. Из табл. 2 видно, что чаще регистрировались гипоплазия костей носа в 55,2%, расширение воротникового пространства и «дефицит» копчик-теменного размера (КТР) плода (по 43,1%), патологические кривые скоростей кровотока в венозном протоке (в 45,1% наблюдений). Всем пациенткам с зарегистрированными эхографическими маркерами хромосомной патологии предлагали прена-

Таблица 2. Эхографические маркеры хромосомной патологии, зарегистрированные в I-м триместре беременности у 51 плода с врожденным пороком сердца в сочетании с экстракардиальными аномалиями

Эхографические маркеры хромосомных aberrаций	Количество наблюдений	
	n	%
Расширение воротникового пространства у плода	22	43,1
Гипоплазия костей носа	37	55,2
«Дефицит» копчика-теменного размера	22	43,1
Трикуспидальная регургитация	5	9,8
Патологические кривые скоростей кровотока в венозном протоке	23	45,1
Единственная артерия пуповины	6	11,8
Киста пуповины	2	3,9
Неиммунная водянка плода	4	7,8
Нарушения сердечного ритма (эпизоды тахи/брадикардии)	5	9,8

тальное кариотипирование. Согласие на проведение инвазивной диагностической манипуляции дали 45 (88,2%) беременных. Хорионбиопсия выполнена в 80% наблюдений, кордоцентез — в 20%. В ходе цитогенетического исследования хромосомная патология зарегистрирована у 32 из 67 плодов с ВПС и ЭКА. Спектр аномалий хромосом представлен следующим образом: синдром Эдвардса — 10 (31,3%), синдром Патау — 4 (12,5%), синдром Тернера — 11 (34,4%), полиплоидия — 7 (21,8%) наблюдений. Кроме того, в пренатальном периоде у плода с интралобарной легочной секвестрацией и ВПС (надклапанный атриовентрикулярный канал) зарегистрированы структурные изменения: 46,XU, inv(9) (p12; q13) pat +. Дополнительно в постнатальном периоде у новорожденного с гипоплазией мозжечка и аневризмой межпредсердной перегородки зарегистрирована маркерная хромосома, кариотип: 47,XU+mar. Следует отметить, что в группе плодов/новорожденных с ЭКА и ВПС в сочетании с хромосомной патологией случаев синдрома Дауна не зарегистрировано.

Ранняя пренатальная диагностика ВПС у плодов с эхографическими маркерами хромосомной патологии и экстракардиальными аномалиями была осуществлена от 11,1 до 16,1 нед беременности, в среднем в 13 нед 1 день.

Спектр зарегистрированных ВПС в наших исследованиях представлен разнообразными нозологическими формами. Из данных, представленных на рис. видно, что пренатальная диагностика грубых ВПС, таких как эктопия сердца, единый желудочек сердца, была осуществлена в 100% наблюдений. Такие нозологические формы ВПС, как открытый артериальный проток, аневризма межпредсердной перегородки не были диагностированы пренатально ни в одном из представленных наблюдений. Тщательное изучение среза «через три сосуда» и выносящих трактов желудочков позволило нам диагностировать общий артериальный ствол уже в ранние сроки беремен-

Рис. Спектр врожденных пороков сердца, зарегистрированных у плодов/новорожденных с ЭКА



ности у 85,7% плодов. ВПС, имеющие при эхографическом исследовании аномальный четырехкамерный срез диагностируются чаще, чем пороки, обусловленные патологией магистральных сосудов. В нашем исследовании доля ВПС с измененным четырехкамерным срезом сердца у плода, диагностированных в ранние сроки беременности, в целом составила 18 (81,8%) случаев. Следует отметить, что в 14 (29,2%) из 48 наблюдений мы диагностировали сложнокombинированные ВПС. В одном наблюдении у плода с кистозной гигромой шеи была диагностирована редкая патология сердца — инфантильная артериальная кальцификация, которая была верифицирована в ходе патологоанатомического исследования. Пренатальный диагноз ВПС у плода в ранние сроки беременности был установлен, согласно эхографическим критериям, характерным для той или иной нозологической формы ВПС.

Исходы беременности в исследуемой группе были неблагоприятными в большинстве наблюдений (59/88,1%), в первую очередь, из-за сочетания ВПС с хромосомными и экстракардиальными аномалиями (табл. 3).

В нашей стране были опубликованы результаты лишь одного подобного исследования, проведенного сотрудниками Свердловского областного центра планирования семьи и репродукции в 2006 г. В данном анализе также было отмечено сочетание ВПС с другими пороками развития и/или с эхографическими маркерами хромосомной патологии в 100% наблюдений [2]. Таким образом, трансвагинальная эхокардиография плода является информативным методом исследования, который должен проводиться на уровне специализированных отделений/центров пренатальной диагностики. Но на сегодня существует еще один очень важный и сложный вопрос, который остается открытым до настоящего времени — это верификация не только ВПС, но и всех врожденных пороков развития плода, диагностированных в I триместре беременности. Эта задача имеет несколько решений, и одно из них заключается в патоморфологическом осмотре/изучении частей плода после медицинского аборта [3]. Дело остается за административным решением о специализированном обучении региональных профильных специалистов и соответствующем их оснащении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Зайченко Н.М. и соавт. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации // Детская больница. — 2003. — № 1. — С. 7–14.
2. Косовцова Н.В., Горемыкина Е.В., Козлова О.И. и соавт. Опыт пренатальной диагностики врожденных пороков сердца в ранние сроки беременности // Пренатальная диагностика. — 2006. — Т. 5, №1. — С. 33–40.
3. Новикова И.В., Лазюк Г.И., Прибушня Г.Л. и соавт. Морфологическое исследование сердца у плодов с хромосомными болезнями, абортированных после пренатальной диагностики в I триместре беременности // Пренатальная диагностика. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 197–202.

Таблица 3. Исходы беременности у пациенток с ВПС и ЭКА у плода/новорожденного

Исход беременности	Количество наблюдений	
	n	%
Рождение живых детей	8	11,9
Прерывание беременности по медицинским показаниям	52	77,6
Гибель плода до 24 нед	3	4,5
Самопроизвольный выкидыш	1	1,5
Медицинский аборт (по желанию пациентки)	1	1,5
Интранатальная гибель плода	1	1,5
Неонатальная смертность	1	1,5
Всего	67	100

Таким образом, ультразвуковое исследование в I триместре беременности может быть успешно использовано для осуществления ранней пренатальной диагностики ВПС у плодов с экстракардиальными аномалиями и эхографическими маркерами хромосомной патологии.

С.В. Балканская, Л.М. Кузенкова, В.М. Студеникин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Поливитаминовые комплексы в нейрорпедиатрии

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая психоневрологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-04-09

Статья поступила: 10.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Терапевтическое действие поливитаминовых комплексов оценивалось в ходе открытого контролируемого исследования, в которое были включены 50 пациентов с психоневрологическими нарушениями в возрасте 4–16 лет в течение 28 дней. В контрольной группе детей (15 пациентов) терапия не проводилась. С использованием тестовых компьютерных систем проанализированы основные параметры когнитивных функций (КФ) до и после курса лечения. Продемонстрировано достоверно значимое положительное влияние витаминов на изучаемые параметры.

Ключевые слова: поливитаминовые комплексы, дети, лечение, неврологические расстройства.

134

В последние годы неуклонно растет удельный вес нейрорпсихологических проблем практически здоровых детей, который к настоящему времени составляет 30–56%. Связано это, в первую очередь, с психоэмоциональными и интеллектуальными нагрузками при ограниченных адаптационно-компенсаторных возможностях организма современных детей. Клинически возникающие психоневрологические расстройства могут проявляться в форме трех основных синдромов:

- 1) синдрома дефицита внимания с гиперактивностью;
- 2) психовегетативного синдрома;
- 3) астеноневротического синдрома [1].

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью характеризуется снижением внимания и рабочей памяти, неусидчивостью и нарушением сна у детей. Психовегетативный синдром характеризуется избыточным реагированием в стрессовой ситуации, которое проявляется

соматовегетативными нарушениями (лабильность артериального давления, головная боль, головокружение, тахикардия, потливость, учащенное мочеиспускание) и эмоциональными расстройствами (раздражительность, тревожность, эмоциональная лабильность, запинки в речи, нарушения сна). Астеноневротический синдром проявляется слабостью, вялостью, сонливостью, неадекватной реакцией на внешние раздражители, снижением устойчивости к инфекционным заболеваниям. Указанные синдромы часто сочетаются у детей и выражены в различной степени [1].

Одним из важных факторов риска по нарушению когнитивного развития детей являются витаминдефицитные состояния, которые не являются редкостью как среди детей, страдающих различными болезнями нервной системы, так и среди здоровых [2]. Витамины играют существенную роль в процессах метаболизма и поддер-

S.V. Balkanskaya, L.M. Kuzenkova, V.M. Studenikin

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

Multivitaminous complexis in neuropediatrics

Therapeutic effect of multivitaminous complexis has been assessed in the open controlled study included 50 patients with psychoneurological disorders, aged from 4 to 16 years for 28 days. No pharmacological therapy was conducted in group of a control which included 15 patients with same disorders. Utilising the computer testing systems, basic of parameters cognitive functions (CF) were analyzed before and after the course of therapy. Statistically relevant positive effect of the vitaminis on cognitive functions was demonstrated.

Key words: multivitaminous complexis, children, treatment, psychoneurological disorders.

жания физиологического гомеостаза. Причины развития витаминodefицитных состояний крайне разнообразны: **алиментарная недостаточность** (низкое содержание витаминов в рационе питания, разрушение витаминов вследствие технологической переработки продуктов питания и неправильного хранения, наличие в продуктах витаминов в малоусвояемой форме, различные пищевые извращения и религиозные запреты, анорексия различного происхождения); **угнетение нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей витамины** (лекарственные препараты или болезни органов желудочно-кишечного тракта); **нарушения ассимиляции витаминов** (нарушение всасывания, наличие патогенной флоры и др.), **повышенная потребность в витаминах** (особые физиологические состояния организма и т.д.) [2]. Профилактическая медицина ставит одной из своих первых задач профилактику, своевременное выявление и адекватную коррекцию нейропсихологических расстройств у детей [3].

Для решения поставленной задачи у детей могут применяться поливитаминные препараты, так как ряд витаминов и микроэлементов обладают существенным нейротропным действием, осуществляют регуляцию антиоксидантного баланса в центральной нервной системе. Обнаружено, что витамин В₁ (тиамин) активно участвует в проведении нервного импульса, витамин В₆ (пиридоксин) непосредственно участвует в биосинтезе важнейших нейромедиаторов (дофамина, адреналина, норадреналина, гистамина, гамма-аминомасляной кислоты и др.).

Установлена взаимосвязь функционального состояния ЦНС с показателями иммунитета (устойчивостью к инфекционным заболеваниям). Потенциальным иммуномодулирующим действием обладают жирорастворимые витамины А и D, в меньшей степени, витамины Е и К. Из водорастворимых витаминов влияние на показатели иммунного статуса оказывают аскорбиновая кислота, а также (менее выраженное) витамины группы В (В₁ и В₁₂). Дискуссионным продолжает оставаться иммуномодулирующий эффект витаминов В₂ (рибофлавина), В₅ (пантотеновой кислоты). С позиций современной нейроиммунологии выявлено положительное влияние поливитаминных комплексов на некоторые базовые показатели клеточного иммунитета у детей (в частности, на лимфоидные Т-клеточные субпопуляции CD4 и CD8) [3]. В этой связи абсолютно необходимым мероприятием является назначение витаминных препаратов. Витаминные препараты для детей должны точно соответствовать потребностям растущего организма в том или ином периоде жизни, предлагаться в удобной для приема и усвоения форме, не препятствовать усвоению других компонентов рациона питания (нутриентов), легко и точно дозироваться (в соответствии с возрастными потребностями и рекомендациями производителей). Чрезвычайно важно также обеспечить прием ребенком витаминов на протяжении адекватного периода времени [4]. Детям любого возраста необходим регулярный прием витаминов, причем предпочтительно — в форме комплексных поливитаминных препаратов. В то же время известно,

что менее 50% детей в РФ получают поливитаминные комплексы с какой-либо регулярностью [5]. Свыше 150 поливитаминных препаратов отечественного и зарубежного производства доступны в аптечной сети Российской Федерации, но далеко не все из них могут быть назначены детям [6–9]. В этой связи особое значение для педиатрической практики имеют витаминные препараты, клиническая эффективность и безопасность которых были доказаны в ходе клинического исследования. В прошлом в детской клинической психоневрологии уже была неоднократно продемонстрирована эффективность назначения витаминных препаратов при различных видах патологии, в частности, при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, расстройствах навыков обучения, раннем детском аутизме (РДА) и даже при отдельных формах шизофрении [3].

Сотрудники **отделения** психоневрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН на протяжении последнего десятилетия неоднократно проводили исследования по применению различных лекарственных форм отечественных и зарубежных поливитаминных препаратов, оценивая их профилактическую и терапевтическую эффективность при разных видах психоневрологической патологии [3]. Одним из таких исследований явилась клиническая апробация поливитаминных препаратов Пиковит Д (показания — для детей в возрасте старше 4 лет) и Пиковит форте (для детей старше 7 лет) в форме пастилок*. Целью исследования явилась оценка влияния поливитаминных препаратов на когнитивные функции в комплексном лечении детей с различными патологическими состояниями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с февраля по апрель 2004 г. в **отделении** психоневрологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН проводилась клиническая апробация двух форм поливитаминного препарата фармацевтической компании «КРКА», Словакия: Пиковит форте и Пиковит Д (в пастилках*). При выполнении исследования использовались следующие критерии включения в группу наблюдения:

- возраст > 4 лет (для препарата Пиковит Д);
- возраст > 7 лет (для препарата Пиковит форте);
- наличие одного из перечисленных состояний:
 - 1) синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ);
 - 2) минимальная мозговая дисфункция (ММД);
 - 3) тикозные расстройства;
 - 4) первичный ночной энурез;
 - 5) невротические реакции;
 - 6) пароксизмальные состояния;
 - 7) синдром вегетативной дистонии;
 - 8) гидроцефалия;
 - 9) детский церебральный паралич;
 - 10) цефалгии различного генеза;
- отсутствие умственной отсталости (УО);
- отсутствие острых респираторных инфекций (ОРИ) и соматических болезней в период обострения;
- отказ от приема других поливитаминных препаратов в период лечения.

* с сентября, 2009 г. — таблетки, покрытые оболочкой.

В исследование было включено 50 детей (33 мальчика и 17 девочек в возрасте от 4-х до 16-и лет. В соответствии с рекомендациями производителей препарат Пиковит форте назначали детям ($n = 25$) в возрасте от 7 лет по 1 пастилке* 1 раз в сут, а Пиковит Д — пациентам ($n = 25$) в возрасте от 4 лет до 6 лет по 1 пастилке* 4–5 раз в сут.

Клинически манифестных изолированных форм гиповитаминоза среди наблюдаемых детей выявлено не было, но у 5 пациентов (10%) присутствовали симптомы, расцененные как вероятные проявления (сезонной) поливитаминой недостаточности, такие как: повышенная утомляемость и раздражительность, снижение аппетита, нарушения сна и др.

Протокол обследования пациентов включал следующие основные исследования:

- 1) физикальный и неврологический осмотр;
- 2) электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование;
- 3) обследование на тестовых компьютерных системах (ТКС), а также цветовой тест Люшера — выборочно;
- 4) дефектологическое обследование детей (выборочно);
- 5) рутинные клинические анализы крови и мочи.

Когнитивные функции с использованием ТКС оценивались выборочно в связи с имеющимися возрастными ограничениями (у детей в возрасте старше 6 лет было выполнено 22 исследования).

Учитывались все препараты, принимаемые пациентами в период приема поливитаминого комплекса (любой его формы), так как изолированное назначение препарата не практиковалось, он применялся в составе комбинированной терапии. Регистрировалось соблюдение приема препарата (так называемый «комплаинс»). По причине отказа или нерегулярного приема исследуемых поливитаминых средств ни один ребенок из группы наблюдения исключен не был. Оценка клинической эффективности производилась по трем основным критериям: «нет эффекта», «частичный эффект» и «существенное улучшение». Одновременно регистрировались такие возможные побочные реакции применения витаминных комплексов, как тошнота, рвота, боли в животе, кишечные расстройства, аллергические проявления, любые (патологические) лабораторные изменения без клинических проявлений, а также «другие симптомы». Оцени-

валась переносимость препарата детьми (неудовлетворительная, удовлетворительная, хорошая). Длительность применения указанных поливитаминых препаратов составляла от 21 до 28 дней (в 11 случаях — 21 день, у 39 детей — 28 дней). При необходимости препарат предоставлялся детям для завершения запланированного курса лечения в домашних условиях. Оценка эффективности используемых поливитаминых препаратов основывалась на данных неврологического и соматического осмотра, а также уточнялась при помощи результатов обследования на ТКС и других методов исследования. Она была несколько затруднена тем обстоятельством, что поливитаминые комплексы использовались не изолированно, а в составе комплексного лечения перечисленных выше заболеваний нервной системы. Отдельного внимания заслуживает рассмотрение таких параметров тестирования когнитивных функций (с использованием ТКС) у детей, как перечисленные ниже (таб.).

Сопоставление результатов терапии наблюдаемых детей с использованием витаминных комплексов проводилось с группой пациентов аналогичного возраста, не получавших поливитаминых препаратов в составе лечения. Всего в группе сравнения было 15 пациентов в возрасте 6–15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изначально основными дефицитарными когнитивными функциями среди наблюдаемых детей были внимание, память и моторика. При первом тестировании (на 3-й день после поступления в клинику) параметры восприятия и переработки представленных зрительных стимулов у детей были затруднены.

Через 20 дней после начала приема обеих форм поливитаминого комплекса Пиковит проводилось повторное тестирование на ТКС. При этом была выявлена следующая положительная динамика со стороны исследуемых когнитивных функций:

1. интервал (временной) моторных реакций уменьшился в среднем на 5–10%, практически в аналогичных пределах отмечалось возрастание показателей темпа и частоты ударов в 1 секунду (при проведении теппинг-теста).

Таблица. Изучаемые психофизиологические параметры и когнитивные функции на ТКС

№	Функция	Методика	Показатель
1	Память	Запоминание чисел	Скорость воспроизведения, сек
2	Уровень внимания	Расстановка чисел	Количество ошибок
3	Концентрация внимания	Расстановка чисел	Среднее время поиска — мсек, среднее время ответа — мсек
4	Максимальный темп моторной деятельности	Теппинг	Временной интервал между двигательными реакциями, мсек
5	Импульсивность	Реакция на движущийся объект	Точные реакции, %
6	Темп психической деятельности	Расстановка чисел	Полное время поиска — мсек
7	Вегетативное обеспечение	Тест Люшера	Сумма тревог Вегетативный коэффициент

Пиковит®

Витамины и минералы для успеха Вашего ребенка.



1 год + →



4 года + →



5 лет + →



7 лет + →



Выберите **Пиковит**, который подходит именно Вашему ребенку:

Пиковит сироп создан специально для малышей – детей от 1 года. Он содержит 9 основных витаминов, участвующих в регуляции важнейших биохимических процессов в организме.

Пиковит и **Пиковит Д** таблетки, покрытые оболочкой, показаны детям с 4 лет. Они содержат 10 основных витаминов, а также кальций и фосфор – основные минеральные компоненты костной ткани и зубов.

Пиковит плюс – жевательные таблетки со вкусом банана, предназначены для детей от 5 лет. Содержит 12 витаминов и 4 минерала: кальций, цинк, железо и йод.

Пиковит форте таблетки, покрытые оболочкой, обеспечивают суточную потребность в витаминах школьников, испытывающих повышенные физические и эмоциональные нагрузки и предназначены для детей 7 лет и старше.

Пиковит даст Вашим детям все необходимое для здоровья и успехов в школе, в спорте, в творчестве: иммунитет, концентрацию внимания, повышение умственных способностей, улучшение памяти, веселые улыбки, крепкие кости, здоровые зубы, хорошее настроение! Неудивительно, что маленькие победы Вашего ребенка вскоре станут большими. Удивительно, как много может сделать для него **Пиковит**.

Товар сертифицирован. На правах рекламы.
Перед употреблением прочитайте инструкцию.

Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/01 от 05.09.07
Пиковит сироп – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013559/02 от 31.08.07
Пиковит Д – лекарственный препарат – рег.уд. № П № 013771/01 от 07.12.2007
Пиковит форте – лекарственный препарат – 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.10955.12.08 от 19.12.2008 г.»



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

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru

- качественные показатели внимания продемонстрировали положительную динамику: полное время поиска в группе наблюдаемых пациентов сократилось на 25–30%, среднее время поиска — на 30–35%, а среднее время ответа — на 15–20%.

На практике это означает, что наблюдаемые нами пациенты стали лучше запоминать и воспроизводить представленную им зрительную информацию.

Данные повторного проведения теста Люшера свидетельствовали об улучшении показателей физической активности, вегетативного обеспечения, а также общего самочувствия после курса терапии у детей, достигших школьного возраста.

Отсутствия эффекта не было зафиксировано. В 10% случаев (5 детей) отмечено существенное улучшение, у 90% пациентов (45 детей) — частичный эффект. Наличие лишь частичного эффекта у большего числа пациентов объясняется хроническим характером имеющейся у них патологии ЦНС, при которой нельзя ожидать скорого и/или полного исчезновения имеющейся клинической симптоматики. У детей с признаками сезонной поливитаминовой недостаточности (5 пациентов) отмечалась полная ликвидация клинических симптомов витаминного дефицита.

Применение препарата Пиковит форте в комплексной программе лечения детей с СДВГ оказалось не менее эффективным, чем при использовании других препаратов аналогичного назначения.

Переносимость обеих апробируемых форм препарата Пиковит оценивалась медицинским персоналом отделения психоневрологии, самими пациентами, а также их родителями. Она была удовлетворительной у подавляющего большинства наблюдаемых детей (побочные реакции отмечались лишь в 2 случаях, то есть у 4% пациентов, на фоне приема Пиковита Д детьми в возрасте, соответственно, 4,5 и 5 лет). К последним относились кожные высыпания, расцененные как проявления обострения атопического дерматита (связь между появлением высыпаний и приемом поливитаминных препаратов не была достоверной, так как подобные яв-

ления периодически отмечались у детей и до приема Пиковита Д).

Тошноты, рвоты, болей в животе, а также кишечных расстройств у наблюдаемых детей не отмечалось. Патологических изменений в общих анализах крови и мочи, а также при проведении биохимического исследования крови зарегистрировано не было.

Полученные в ходе выполненного исследования результаты позволили сделать заключение, что витаминные комплексы Пиковит Д и Пиковит форте являются эффективными поливитаминными препаратами, которые могут использоваться в составе комплексного лечения ряда неврологических заболеваний, а также для коррекции гиповитаминозов и витаминodefицитных состояний у детей. При этом подчеркивается, что возможно их применение как с профилактической, так и с лечебной целью. Хорошая переносимость указанных поливитаминных комплексов и малая частота побочных реакций являются дополнительными положительными характеристиками применительно к апробируемым формам препарата Пиковит.

Следует отметить, что витаминный комплекс Пиковит Д не содержит сахара, по этой причине он является одним из немногочисленных представителей поливитаминных препаратов, пригодных для использования на фоне проведения кетогенной диеты (у пациентов, страдающих фармакорезистентными формами эпилепсии).

При ряде невропедиатрических проблем (например, при СДВГ), для лечения которых в Российской Федерации ограничено количество адекватных фармпрепаратов, витаминотерапия является одним из основных методов терапевтического воздействия. В частности, на это обстоятельство указывают Громова О.А. и соавт. (2003), представившие данные о коррекции витаминного статуса у детей с СДВГ, а также результаты наших собственных исследований [2,16]. В других клинических ситуациях применение поливитаминных комплексов имеет ценное вспомогательное значение, которое также не следует игнорировать с позиций концепций комплексной реабилитации детей с транзиторной и хронической патологией нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Балканская С.В., Маслова О.И., Студеникин В.М. и соавт. Возрастная динамика познавательных процессов (когнитивных функций) у здоровых школьников // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство / А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2006. — С. 68–79.
- Ekvall S.W., Ekvall V.K. Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. — Oxford, 2005. — P. 532.
- Применение поливитаминного препарата с лецитином в невропедиатрии. — М., 2005. — 20 с.
- Строганова Л.А., Александрова Н.И. Хронические расстройства питания у детей раннего возраста. — С.-Пб., 1996. — 62 с.
- Студеникин В.М. Гиповитаминозы и поливитамины // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 48–51.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М., 2002.
- Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. — М., 2006. — 1440 с.
- Лекарственные препараты в России. — М., 2006. — 1632 с.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. — М., 2006. — 1000 с.
- Громова О.А., Красных Л.М., Лиманова О.А. и др. Коррекция витаминного статуса при синдроме дефицита внимания и гиперактивности // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 33–39.

В.А. Дударев¹, И.В. Киргизов², Ш.Р. Джабборов², И.А. Шишкин²

¹ Красноярская государственная медицинская академия

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Нарушения в системе гемостаза при кистозно-очаговых поражениях печени у детей и пути медикаментозной коррекции

Контактная информация:

Киргизов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (495) 134-13-17

Статья поступила: 22.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

139

При кистозно-очаговых поражениях печени в результате нарушения функций гепатоцитов развиваются нарушения и в системе гемостаза. В статье проведен анализ коагулограмм 75 детей с кистозно-очаговыми поражениями печени в раннем школьном возрасте (6–11 лет). В работе рассматриваются методы диагностики гемостатических нарушений при данной патологии и способ своевременной и адекватной медикаментозной коррекции данных расстройств. Данный метод делает прогноз болезни более предсказуемым и управляемым.

Ключевые слова: гемостаз, печень, кистозно-очаговые поражения, дети.

Механизмы нарушения свертывания крови при кистозно-очаговых поражениях печени обусловлены многими причинами. Нельзя не согласиться с авторами, называющими печень «центральной гемостатической лабораторией организма» [1, 2]. Гепатоцит является местом синтеза основной массы белков свертывающей системы. К таким белкам относятся витамин К-зависимые факторы: II, VII, IX и X, а также лабильный фактор V, контактные факторы XI и XII,

фибриноген и фибринстабилизирующий фактор XIII. Период полувыведения этих белков очень короткий. Поэтому острый некроз печеночных клеток быстро приводит к снижению уровня факторов свертывания, особенно фактора VII [7].

На систему коагуляции при кистозно-очаговых поражениях печени влияют разные функциональные изменения, вызванные диффузным поражением паренхимы печени. Так, внутри- и внепеченочный холестаз

V.A. Dudarev¹, I.V. Kirgizov², S.R. Dzhabborov², I.A. Shishkin²

¹ Krasnoyarsk State Medical Academy

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

Haemostasis system disorders in cystic and nidal liver impairment in children and their pharmacotherapy opportunities

In the event of a cystic and nidal liver impairment, resulting from the dysfunction of hepatocytes, there are certain haemostasis system disturbances. The article analyzes coagulograms of 75 children with cystic and nidal liver impairment in early school age (aged 6–11 year). The article reviews the diagnostic methods for detecting hemostasis disturbances in case of the given pathology and a way to duly and adequately enforce the medication correction of these disorders. This method makes the illness forecast more predictable and manageable.

Key words: haemostasis, liver, cystic and nidal liver impairment, children.

ухудшает процесс карбоксилирования витамин К-зависимых факторов свертывания [3, 5]. В основе гипотромбинемии лежит нарушение белковосинтезирующей функции печени и дефицит витамина К, обусловленный недостаточным его всасыванием при ахолии [3, 6].

Кроме того, при кистозно-очаговом поражении печени отмечаются изменения в количестве, структуре и функции тромбоцитов. Увеличение селезенки, обусловленное портальной гипертензией (в результате сдавления воротной вены извне), а также снижение синтеза тромбопоэтина является причиной тромбоцитопении [4]. Отечественные ученые патофизиологи выявили, что при диффузных и кистозно-очаговых заболеваниях печени наблюдается вторичная дисфункция тромбоцитов, протекающая, преимущественно с поражением коллагена и повышением АДФ-агрегации [1].

При диагностике нарушений гемостаза у данной группы больных важно помнить об этих патологических процессах, так как их своевременная адекватная коррекция делает прогноз болезни более предсказуемым и управляемым.

Целью настоящего исследования явилось изучение нарушений гемостаза у детей с кистозно-очаговыми поражениями печени и адекватная коррекция этих нарушений.

Обследовано 75 пациентов, средний возраст которых составил $7,1 \pm 1,2$ лет. Исследование гемостаза было проведено у 35 больных (I-я группа) с непаразитарными кистами печени (НПК), 40 детей (II-я группа) — с эхинококковыми паразитарными кистами (ПКП). Каждая группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от размера кистозно-очагового образования (согласно классификации Ф.Г. Назырова (2005): малые — до 5 см и крупные — более 5 см). Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей.

Для оценки коагуляционного звена гемостаза определяли активированное время рекальцификации плазмы (ABRP), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, тромбиновое время плазмы и концентрацию фибриногена. Прямая активность антитромбина III (АТ III) оценивалась по методике Abildard J. и др. в модификации Бишевского К.М. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась определением следующих тестов: агрегация тромбоцитов с АДФ (по Born G.V. и др., 1963) с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранда проводили по Weiss H.J. и др. в модификации Цигулевой О.А. Для выявления внутрисосудистого свертывания крови и определения интенсивности фибринолиза применялись следующие методики: определение внутреннего (XII-зависимого) фибринолиза по Еремину Г.Ф., Архипову А.Г., этанолового теста по Godal H.C. и др., орто-фенантролиновый тест по Елыкову В.А., Момоту А.П.

Кроме того, с целью диагностики нарушений гемостаза, связанных с дефицитом X, VII, V, I факторов, дифференциальной диагностики и разграничению форм гипокоагуляций, связанных с действием гепарина и продуктов деградации фибрина, дисфибриногемий выполнялось исследование системы гемостаза с применением коагулаз по Баркагану З.С., лебетоксовый тест (ЛЕТ) с ядом гюрзы обыкновенной, анцистродоновый тест

(АНТ) с ядом щитомордника обыкновенного, эхитоксовый тест (ЭХТ) с ядом эфы многочиселушчатой.

При исследовании системы гемостаза 27 детей Ia подгруппы (кисты до 5 см) и 9 детей группы Ib (кисты более 5 см) были выявлены нарушения в системе гемостаза, которые представлены в табл. В коагуляционном звене гемостаза у этих пациентов отмечается увеличение АЧТВ на 14,3% и удлинение ПВ на 11,6%. В тестах с коагулирующими змеиными ядами отмечено увеличение времени свертывания: в АНТ — на 5,8%, ЭХТ — на 6,7%, в ЛЕТ — на 7,7%. В сосудисто-тромбоцитарном звене АДФ-агрегация возросла на 14,3%, а фактор Виллебранда повышался на 35,8%. При исследовании показателей фибринолитической системы и растворимых фибрин-мономерных комплексов, установлено удлинение времени показателей XIIa — зависимого фибринолиза на 23,3% при нормальных показателях ОФТ.

В Ib подгруппе в коагуляционном звене гемостаза отмечались следующие изменения показателей: АЧТВ увеличилось на 22,9%, потромбиновое время — на 16,4%, фибриноген оставался в пределах нормы ($3,3 \pm 0,78$ г/л). Анцистродоновый тест возрос на 12,45%, лебетоксовый тест — на 35,4%, эхитоксовый тест также увеличился на 13,4%. В сосудисто-тромбоцитарном звене выявлено возрастание АДФ агрегации на 9,7%, активность фактора Виллибранда увеличился на 23,7%. Показатель XIIa — зависимого фибринолиза был удлинён на 23,3%.

Таким образом, у больных с непаразитарными кистами Ia подгруппы в коагуляционном звене гемостаза отмечалась умеренная гипокоагуляция, обусловленная дефицитом плазменных факторов протромбинового комплекса (V, VII, IX, XI, XII). В сосудисто-тромбоцитарном звене отмечалось увеличение тромбоцитарной активности с возрастанием агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов и проявление эндотелиоза легкой степени на фоне умеренного угнетения XIIa-зависимого фибринолиза.

У детей с непаразитарными кистами диаметром более 5 см (Ib подгруппа) отмечалась более выраженная гипокоагуляция за счет дефицита плазменных факторов протромбинового комплекса и дефицита II фактора. В этой подгруппе отмечались более выраженная агрегация и активация тромбоцитов, усиливался эндотелиоз с угнетением XIIa — зависимого фибринолиза при нормальном уровне физиологического антикоагулянта — антитромбина III.

При исследовании гемостаза во IIa подгруппе больных с эхинококковыми паразитарными кистами выявлены следующие изменения: в коагуляционном звене — отмечается возрастание времени АЧТВ на 17,9%, ПВ — на 22,5%. В тестах с коагулирующими змеиными ядами отмечено, что ацистродоновый тест возрос на 26,7%, по данным ЭХТ отмечено удлинение времени свертывания на 23,4%, показатели лебетоксового теста увеличились на 41,7%. Существенными оказались изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене: АДФ-агрегация тромбоцитов возросла на 24%, а активность фактора Виллебранда — на 72,2%. Кроме того, установлено удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза в 2,3 раза, ортофенантролиновый тест составил

Таблица. Показатели гемостаза при кистозно-очаговых заболеваниях печени в зависимости от объема поражения у детей

Показатели	Контрольная группа	НПКП группа I		ПКП группа II	
Размеры очага (n = 15)		0–5 см (n = 27) (Ia)	> 5 см (n = 9) (Iб)	0–5 см (n = 12) (IIa)	> 5 см (n = 28) (IIб)
АЧТВ сек	44,03 ± 0,65	50,3 ± 0,68*	54,1 ± 0,72*	51,9 ± 2,1*	59,5 ± 1,12*
ТВ сек	14,54 ± 0,1	14,69 ± 0,82	14,9 ± 0,15	15,04 ± 0,3*	16,5 ± 10,28*
ПВ, сек	16,39 ± 0,23	18,3 ± 0,35*	19,1 ± 0,41*	20,1 ± 0,42*	23,16 ± 0,32*
ОФТ, мкг/100 мл	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,45	2,1 ± 0,54	4 ± 0,61*
Фибриноген г/л	3,3 ± 0,79	3,2 ± 0,65	3,3 ± 0,78	3,4 ± 0,61	3,1 ± 0,69
XIIa фактор, мин	6,0 ± 0,15	7,4 ± 0,43*	11,3 ± 0,77*	12,2 ± 0,98*	28,2 ± 0,91*
АДФ, %	44 ± 0,68	48,3 ± 0,61*	52,3 ± 0,58*	54,6 ± 0,69*	62,5 ± 0,85*
Количество тромбоцитов (×10 ⁹ /л)	219 ± 11,5	214 ± 9,8*	209 ± 10,2*	208 ± 7,41*	192 ± 9,34*
АНТ сек	27,34 ± 0,48	28,9 ± 0,19*	30,7 ± 0,21*	34,4 ± 0,21*	39,8 ± 0,75*
ЛЕТ сек	20,67 ± 0,23	22,28 ± 0,11*	27,91 ± 0,13*	29,2 ± 0,2*	32,5 ± 0,65*
ЭХТ сек	29,95 ± 0,35	31,97 ± 0,35*	33,8 ± 0,39*	36,9 ± 0,44*	39,4 ± 0,25*
АТ III %	100,8 ± 2,8	102,6 ± 2,41	105,4 ± 2,56	102,3 ± 2,1	110,6 ± 2,45*
ФВ %	92,95 ± 4,5	115 ± 7,5*	140 ± 8,1*	160,5 ± 7,5*	189 ± 6,91*

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (* $p < 0,05$; 0,01).

АДФ, сек — агрегация тромбоцитов с АДФ;

АТ III, % — антитромбин III;

АНТ, сек — анцистродоновый тест в секундах;

АЧТВ, сек — активированное частичное тромбопластиновое время в сек;

ОФТ, мкг/100 мл — ортофенантролиновый тест;

ПВ, сек — протромбиновое время в секундах;

ТВ, сек — тромбиновое время в секундах;

ФВ, % — фактор Виллебранда;

XIIa фактор, мин — фактор XIIa-зависимый фибринолиз.

2,1 ± 0,54 мкг/100 мл, а уровень антитромбина III был в пределах нормы.

При паразитарных кистах во IIб подгруппе в коагуляционном звене выявленные изменения носили более выраженный характер. АЧТВ увеличилось на 35,2% при удлинении ПВ на 41,2%, отмечены незначительное снижение фибриногена и удлинение тромбинового времени. Показатели коагулаз: АНТ возрос на 45,6%, ЛЕТ — на 57,7%, ЭХТ — на 31,4% по сравнению с контрольными показателями.

Существенные и наиболее выраженные изменения у этой категории пациентов были в сосудисто-тромбоцитарном звене: увеличение АДФ-агрегации на 42% и активность ФВ на 103%. При исследовании фибринолитической системы и наличия продуктов, образующихся в результате внутрисосудистого свертывания, установлено удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза в 4,7 раза, увеличение РФМК по результатам ортофенантролинового теста — в 2,6 раза, активность анти-тромбина возросла на 19,5%.

Таким образом, у больных с эхинококкозом отмечались изменения во всех звеньях гемостаза. В IIa подгруппе была выявлена хронометрическая гипокоагуляция, в основном обусловленная дефицитом витамин-зависи-

мых факторов свертывания (II, VII, IX, X FF), синтезируемых гепатоцитами, а также витамин К-независимых (I, V, XI FF). У больных IIб подгруппы (при кистах более 5 см) отмечалась более выраженная гипокоагуляция с дефицитом витамин К-зависимых и плазменных факторов. Нарушение конечного этапа свертывания крови свидетельствовало в пользу развившейся дисфибриногенемии.

Изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена характеризовались умеренным снижением количества тромбоцитов при увеличении тромбоцитарной активности и агрегационной функции. Эти нарушения можно расценивать как компенсаторную вторичную дисфункцию тромбоцитов, они были более выражены во IIб подгруппе (при кистах более 5 см). Причиной депрессии внутреннего XIIa-зависимого фибринолиза мог быть дефицит плазменного прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, т.к. дефицит этих факторов лимитирует этот путь фибринолиза, за счет продукции печенью ингибитора активатора плазминогена на фоне повышения физиологических антикоагулянтов.

Все вышеизложенные изменения характеризуют нарушения гемостаза с преобладанием гипокоагуляции на фоне эндотелиоза с угнетением фибринолитической

системы, с активацией физиологических антикоагулянтов а также активацией сосудисто-тромбоцитарного звена. Причем эти нарушения были более выражены у кист подгруппах b. Так же у этих больных были выявлены признаки дисфибриногенемии с наличием маркеров ПДФ.

С учетом полученных результатов, коррекция нарушений гемостаза проводилась в зависимости от вида кисты и включала ряд особенностей: при непаразитарных кистах малых размеров до 5 см не требуется коррекции гемостаза; все пациенты с паразитарными и непаразитарными кистами печени больших и гигантских размеров требуют коррекции с учетом функциональных нарушений гепатоцитов и состояния гемостаза.

Больным назначался комплекс витаминов (А, Е, В, С, РР, К), улучшающих функциональное состояние печени; для синтеза глутатиона использовалась глутаминовая кислота. Кроме этого, в комплекс терапии включали гепатопротекторы, обладающие антиоксидантным действием.

В группах больных с паразитарными кистами, на фоне базисной терапии у больных с нарушением гемостаза, как правило, обусловленного дефицитом плазменных факторов продукционного характера, проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы. Назначалась антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами в течение 5–10 дней для ликвидации угрозы развития ДВС синдрома и ингибирования внешнего пути свертывания крови. Для коррекции изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза,

проявляющегося гиперагрегацией тромбоцитов и эндотелиозом, назначалась дезагрегационная терапия (дипиридамол, пентоксифиллин, никотиновая кислота). С целью снижения эндотелиоза — эндотелон.

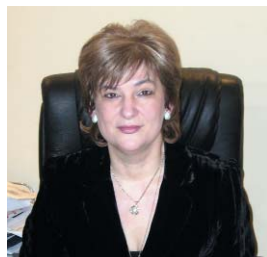
После проведенной коррекции гемостаза в Ib подгруппе с непаразитарными кистами выявлено улучшение показателей в коагуляционном звене: АЧТВ снизилось до $47,2 \pm 0,62$ сек, ПВ — до $18,1 \pm 0,29$ сек, АНТ до $28,4 \pm 0,17$ сек, ЛЕТ — до $22,19 \pm 0,11$, ЭХТ — до $31,05 \pm 0,31$ сек. В сосудисто-тромбоцитарном звене удалось снизить АДФ-агрегацию тромбоцитов до $48,1 \pm 0,47\%$ и ФВ до $120 \pm 6,8\%$. Фибринолитическая активность снизилась до нормальных значений.

У больных с паразитарными кистами в подгруппах IIa и IIб отмечена также положительная динамика в группе — АЧТВ снизился до $49,2 \pm 0,55$ сек и ПВ до $18,9 \pm 0,19$ сек. В тестах с коагулазами также отмечено снижение времени коагуляции АНТ до $30,3 \pm 0,16$ сек, ЛЕТ до $25 \pm 0,14$ сек, ЭХТ до $32,12 \pm 0,28$ сек.

Таким образом, динамический контроль системы гемостаза до операции у детей с кистозно-очаговыми поражениями печени должен быть обязательным, так как он позволяет выявить критические периоды для развития осложнений и проводить своевременную коррекцию. Использование в клинике предложенной нами медикаментозной профилактики нарушений системы гемостаза при кистозно-очаговых поражениях печени позволит снизить риск развития кровотечений, тромбообразования с развитием ДВС-синдрома, как до операции, так и в послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001. — С. 122.
2. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания и тромбообразования. — Казань, 2003. — С. 315.
3. Гуляев В.А., Журавель С.В. Нарушение гемостаза и его коррекция при операциях на печени // *Анналы хир. гепатол.* — 2005. — Т. 10, № 1. — С. 122–130.
4. Полуэктов В.Л., Шутов В.Ю., Бережной В.Г. и соавт. Диагностика эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 266.
5. Hender U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 1998. — V. 9. — P. 147–152.
6. Rossi C., Zambruni A., Ansaloni F. et al. Combined mechanical and pharmacologic thrombolysis for portal vein thrombosis in liver-graft recipients in candidates for liver transplantation // *Transplantation.* — 2004. — V. 78. — P. 938–940.
7. Swords J.N., Mann K.G. Thrombin // *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 171–189.



Ведущая рубрики:
заместитель директора Департамента
медицинской помощи детям
и службы родовспоможения
Минздравсоцразвития РФ
О.В. Чумакова

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

26 января 2009 г.

№ 19н

Зарегистрировано в Минюсте РФ 28 апреля 2009 г. № 13846

О рекомендуемом образце добровольного информированного согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них

143

В соответствии с пунктом 5.2.101 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), в целях профилактики и снижения инфекционных заболеваний, управляемых средствами специфической профилактики у детей в Российской Федерации, приказываю:

1. Утвердить рекомендуемый образец добровольного информированного согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них, согласно приложению.
2. Рекомендовать руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации использовать образец добровольного информированного согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них, утвержденный настоящим Приказом, при организации работы по проведению профилактических прививок.

Министр
Т.А. ГОЛИКОВА

ПРИЛОЖЕНИЕ к приказу Минздравсоцразвития России от 26.01.2009 г. № 19н

Рекомендуемый образец

Добровольное информированное согласие на проведение профилактических прививок детям или отказа от них

1. Я, нижеподписавшийся(аяся) _____,
(фамилия, имя, отчество родителя (иного законного представителя))

несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте до 16 лет)/
несовершеннолетнего в возрасте старше 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте старше 16 лет)

_____, _____ года рождения,
(указывается год рождения несовершеннолетнего в возрасте старше 15 лет, несовершеннолетнего
больного наркоманией в возрасте старше 16 лет)

настоящим подтверждаю то, что проинформирован(а) врачом:

- а) о том, что профилактическая прививка — это введение в организм человека медицинского иммунобиологического препарата для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;
- б) о необходимости проведения профилактической прививки, возможных поствакцинальных осложнениях, последствиях отказа от нее;
- в) о медицинской помощи при проведении профилактических прививок, включающей обязательный медицинский осмотр несовершеннолетнего в возрасте до 18 лет перед проведением прививки (а при необходимости — медицинское обследование), который входит в Программу государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи и предоставляется в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения бесплатно;
- г) о выполнении предписаний медицинских работников.

2. Я проинформирован(а) о том, что в соответствии с пунктом 2 статьи 5 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» <1> отсутствие профилактических прививок влечет:

- запрет для граждан на выезд в страны, пребывание в которых в соответствии с международными медико-санитарными правилами либо международными договорами Российской Федерации требует конкретных профилактических прививок;
- временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий;
- отказ в приеме граждан на работы или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями (Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июля 1999 г. № 825 «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок» <2>).

Я имел(а) возможность задавать любые вопросы и на все вопросы получил(а) исчерпывающие ответы.

Получив полную информацию о необходимости проведения профилактической прививки _____,
(название прививки)

возможных прививочных реакциях и поствакцинальных осложнениях, последствиях отказа от нее, я подтверждаю, что мне понятен смысл всех терминов, и:

добровольно соглашаюсь на проведение прививки <3> _____
(название прививки)

(добровольно отказываюсь от проведения прививки _____)
(название прививки)

несовершеннолетнему _____.
(указывается фамилия, имя, отчество и год рождения несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет/
несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте до 16 лет)

Я, нижеподписавшийся(аяся) <4> _____
(фамилия, имя, отчество родителя (иного законного представителя)
несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет, несовершеннолетнего больного
наркоманией в возрасте до 16 лет)/несовершеннолетнего в возрасте старше
15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте старше 16 лет)

Дата _____
(подпись)

Я свидетельствую, что разъяснил все вопросы, связанные с проведением профилактических прививок несовершеннолетнему, и дал ответы на все вопросы.

Врач _____ Дата _____
(фамилия, имя, отчество) (подпись)

<1> Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736; 2000, № 33, ст. 3348; 2003, № 2, ст. 167; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 1 (ч. I), ст. 25; 2006, № 27, ст. 2879; 2007, № 43, ст. 5084; № 49, ст. 6070; 2008, № 30 (ч. II), ст. 361; № 52 (ч. I), ст. 6236; 2009, № 1, ст. 21.

<2> Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 29, ст. 3766.

<3> Нужно подчеркнуть.

<4> Заполняется для несовершеннолетних в возрасте до 15 лет, несовершеннолетних больных наркоманией в возрасте до 16 лет.