

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

Вишнева Е.А., к.м.н., Алексеева А.А.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

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

Редакционный совет

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

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

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Волков А.И. (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. (Киев, 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.

Лапшин В.Ф. (Украина), 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.

Решетко 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



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

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова-Баранова
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	В.К. Таточенко
6	КАЛЕНДАРЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ В РОССИИ. ВОЗМОЖНОСТИ РАСШИРЕНИЯ
	Л.С. Намазова-Баранова
7	ПЕРВЫЙ В РОССИИ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МАСТЕР-КЛАСС ПО ПЕДИАТРИЧЕСКИМ ВАКЦИНАМ. РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
	Е.Ф. Лукушкина
21	ПНЕВМОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК СОВРЕМЕННАЯ УГРОЗА ЗДОРОВЬЮ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
	А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова
25	СОВРЕМЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ГРИППА В НАЦИОНАЛЬНОМ КАЛЕНДАРЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
	А.Г. Гасанов
30	АПОПТОЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	Г.Г. Махкамова, Э.А. Шамансурова
35	РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ КРУПА У ДЕТЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ
	Е.А. Корниенко, С.Н. Минина, С.А. Фадинова, Т.Б. Лобода
40	КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛЯМБЛИОЗА У ДЕТЕЙ
	ЛЕКЦИИ
	А.Е. Наушабаева, К.А. Кабулбаев, А.Л. Румянцев, В. Бройке, Й. Эрих
48	РАЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
	А.Е. Наушабаева, К.А. Кабулбаев, А.Л. Румянцев, В. Бройке, Й. Эрих
66	РАЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
	Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова
84	ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
	Д.Ю. Овсянников
88	БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ — ФАКТОР РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
	Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева
100	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ
	ПО МАТЕРИАЛАМ 4-ГО ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ
	Л.С. Намазова-Баранова
106	НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ
	О.А. Громова
112	ВИТАМИНЫ ДЕТЕЯМ: «ЗА» И «ПРОТИВ»
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин
117	КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
	Е.В. Антонова, Н.И. Макеев, В.А. Родионов
120	ОСОБЕННОСТИ ОТНОШЕНИЯ ПОДРОСТКОВ К ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ И СПОРТУ
	А.Ю. Томилова, Р.М. Торшхоева, А.К. Геворкян, Н.И. Вознесенская
123	ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОМЕТАЗОНА ФУРОАТА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ
	КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
	Ю.Ю. Соколов, С.В. Стоногин, О.Я. Поварнин, В.А. Алеиникова, Е.В. Тимохович, А.Л. Леонидов, Л.П. Катасанова, Т.Р. Лаврова
128	ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С СОЛИДНОЙ ПСЕВДОПАПИЛЛЯРНОЙ ОПУХОЛЮ
	Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, Л.В. Бейер, С.А. Абрамов, А.Р. Богомоллов
131	ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ У ДЕВОЧКИ 14 ЛЕТ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
135	IV ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ (EUROPAEDIATRICS-2009) (МОСКВА 3–6 ИЮЛЯ 2009 г.)
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
143	МЕДИЦИНСКИЕ ОСМОТРЫ ДЕТЕЙ-СИРОТ В SOS-ДЕРЕВНЕ ЛАВРОВО СТАНОВЯТСЯ ТРАДИЦИЕЙ
145	ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЦЕЛЕБНЫХ СВОЙСТВ ПРИРОДЫ. ВРАЧИ ВЫРАЖАЮТ ДОВЕРИЕ ФИТОПРЕПАРАТАМ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
147	«ИННОВАЦИИ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ»
	КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
	С.Р. Саломова, А.М. Федоров
151	ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

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

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

2/62, 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

Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor

Latysheva 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	NATIONAL IMMUNIZATION SCHEDULE OF RUSSIA. EXPANSION POSSIBILITIES
	L.S. Namazova-Baranova
7	THE FIRST INTERNATIONAL MASTER-CLASS ON PAEDIATRIC VACCINES. RESULTS AND FUTURE TRENDS
	E.F. Lukushkina
21	PNEUMOCOCCAL INFECTIONS AS MODERN THREAT TO HEALTH OF EARLY AGE CHILDREN: VACCINATION PROSPECTS
	A.V. Nekrasov, N.G. Puchkova
25	THE MODERN ANTI-FLU VACCINE IN THE NATIONAL IMMUNIZATION SCHEDULE FOR CHILDREN
	LITERATURE REVIEW
	A.G. Gasanov
30	APOPTOSIS AND CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY
	ORIGINAL ARTICLES
	G.G. Makhkamova, E.A. Shamansurova
35	RESULTS OF THE STUDY OF THE CROUP ETIOLOGY IN CHILDREN AND EVALUATION OF INHALANT CORTICOSTEROID EFFICIENCY
	E.A. Kornienko, S.N. Minina, S.A. Fadina, T.B. Loboda
40	CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GIARDIASIS IN CHILDREN
	LECTURES
	A.Y. Naushabayeva, K.A. Kabulbayev, A.L. Rumyantsev, V. Brocker, J. Ehrich
48	RATIONAL DIAGNOSTIC METHODS AND ALGORITHMS FOR DETECTING KIDNEY DISEASES IN CHILDREN (RUSSIAN)
	A.Y. Naushabayeva, K.A. Kabulbayev, A.L. Rumyantsev, V. Brocker, J. Ehrich
66	RATIONAL DIAGNOSTIC METHODS AND ALGORITHMS FOR DETECTING KIDNEY DISEASES IN CHILDREN (ENGLISH)
	Yu.G. Levina, L.S. Namazova-Baranova
84	ASSESSMENT OF EFFICACY OF LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS IN THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
	D.Yu. Ovsyannikov
88	BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IS A RISK FACTOR IN THE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN CHILDREN
	E.E. Lokshina, O.V. Zajtseva
100	ANTITUSSIVE PHARMACEUTICAL DRUGS ADMINISTRATION IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN
	MATERIALS OF 4TH EUROPEAN PAEDIATRIC CONGRESS «EUROPAEDIATRICS-2009»
	L.S. Namazova-Baranova
106	UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
	O.A. Gromova
112	VITAMINS FOR CHILDREN: YES OR NO?
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	D.I. Sadykova, I.Ya. Lutfullin
117	THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION
	E.V. Antonova, N.I. Makeev, V.A. Rodionov
120	SPECIFICS OF ADOLESCENT ATTITUDE TO PHYSICAL TRAINING AND SPORTS
	A.Yu. Tomilova, R.M. Torshkhoeva, A.K. Gevorkyan, N.I. Voznesenskaya
123	EFFICACY AND SAFETY OF USING MOMETASONE FUROATE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS
	CLINICAL OBSERVATIONS
	Yu.Yu. Sokolov, S.V. Stonogin, O.Ya. Povarnin, V.A. Aleynikova, E.V. Timokhovich, A.L. Leonidov, L.P. Katsanova, T.R. Lavrova
128	LAPAROSCOPIC PANCREAS RESECTION IN CHILDREN WITH SOLID PSEUDOPAPILLARY TUMOR
	E.N. Fedulova, O.A. Tutina, O.V. Fedorova, L.V. Beyer, S.A. Abramov, A.R. Bogomolov
131	CONTINUOUS INFliximab THERAPY FOR A 14-YEARS-OLD GIRL WITH CROHN DISEASE
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
135	THE EUROPEAN PAEDIATRIC CONGRESS (EUROPAEDIATRICS-2009) (MOSCOW, 3–6 JULY 2009)
	PRESS-RELEASE
143	MEDICAL EXAMINATIONS OF CHILDREN-ORPHANS IN SOS-VILLAGE LAVROVO BECOME A TRADITION
145	THE INNOVATIVE APPROACH TO USE OF CURATIVE PROPERTIES OF THE NATURE. DOCTORS TRUST PHYTOPREPARATIONS WITH THE CONFIRMED EFFICIENCY
147	«INNOVATIONS IN CHILDREN'S NUTRITION»
	SHORT REPORT
	S.R. Salomova, L.M. Fyodorov
151	OPTIMIZATION OF THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN LIVING IN REPUBLIC UZBEKISTAN



Дорогие друзья, коллеги!

Как вы все прекрасно знаете, совсем недавно в июле этого года мы с вами впервые в истории советской и современной России стали организаторами и участниками не просто очередного европейского конгресса педиатров, а мирового (и по уровню прочитанных докладов, и по географии стран-участниц) Форума детских врачей планеты Europaediatrics-2009.

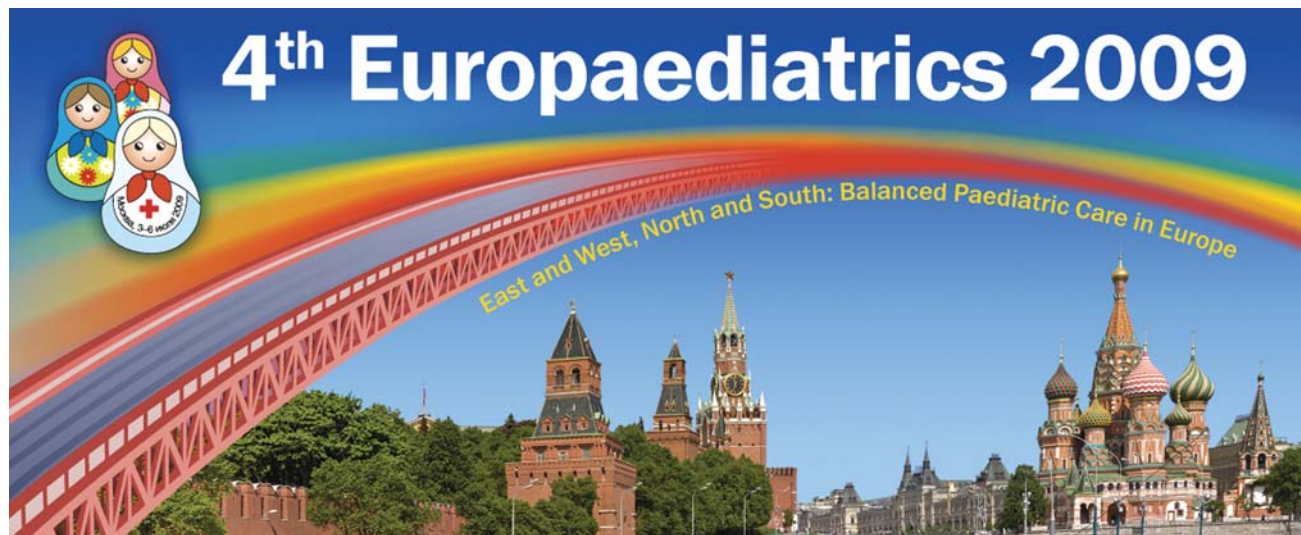
Конечно, это событие стало знаковым для всех нас, трудящихся на ниве детского здравоохранения, благодаря особому вниманию к нему государства и его первых лиц. Потому что никто из наших коллег (ни в России, ни за рубежом) не может похвастать тем, что их конгресс открывал сам президент страны. А мы можем, ведь на торжественной церемонии открытия Europaediatrics-2009 нас приветствовали Президент России Дмитрий Анатольевич Медведев, министр здравоохранения и социального развития Татьяна Алексеевна Голикова, Мэр нашей столицы Юрий Михайлович Лужков и другие самые почетные гости. Мы действительно очень гордимся, что в нашей стране забота о детях вновь стала государственным приоритетом (читайте об этом на стр. 106).

И конечно, это научное мероприятие не закончилось в момент его официального закрытия. Нет, вся та информация, которая прозвучала в дни конгресса в Москве — про новые способы диагностики и лечения детских болезней, про эффективные современные профилактические программы, про новые продукты питания и средства ухода за детьми, про особенности российской системы подготовки педиатров и про различия в системах детского здравоохранения, — все это должно стать достоянием всех наших коллег, живущих и помогающих детям на необъятной территории России. Именно поэтому с этого номера мы вводим новую рубрику «По материалам 4-го Европейского конгресса педиатров».

Итак, мост построен, мы двигаемся вперед!

**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**

5



Dear friends, colleagues!

As all of you perfectly know, not long ago, in July of the current year for the first time in the Soviet and modern Russia history we became organizers and participants not simply successive European congress of paediatricians, but world Forum of paediatricians of planet Europaediatrics-2009 (in view of level of the delivered reports and geography of the participant countries).

Certainly, this event became symbolic for all us, workers on a field of children's health care, thanks to special attention to it of the state and its first persons. Neither of our colleagues (in Russia and abroad) cannot brag that their congress was opened by the President of the country. And we can, because on solemn opening ceremony of Europaediatrics-2009 we were welcomed by the President of Russia Dmitry Medvedev, the Minister of health care and social development Tatyana Golikova, the Mayor of our capital Jury Luzhkov and other guests of honour. We really are proud very much that in our country the care of children became again the state priority (read about it on page 106). Sure enough, this scientific action has not ended at the moment of its official closing. No, information which has sounded during the Congress in Moscow — about new ways of diagnostics and treatment of children's diseases, about effective modern preventive programs, about a new foodstuff and conditioning agents for children, about features of the Russian system of preparation of pediatricians and about distinctions in systems of children's public health care, — all it should become property of all our colleagues living and helping children in immense territory of Russia. For this reason from this issue we enter a new heading «Materials of 4th European Paediatric Congress».

So, the bridge is constructed, we move forward!

**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

Календарь иммунопрофилактики в России. Возможности расширения



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

В этом номере опубликованы 3 статьи о вакцинопрофилактике. В них речь идет о контроле 4-х инфекций, из которых только одна включена в Национальный календарь России.

Я имею в виду грипп — всем хорошо известную инфекцию. Конечно, сейчас все обеспокоены «свиным гриппом», о котором пишут все, кому не лень, а вот об обычном, ежегодном эпидемическом гриппе писать не принято, вроде бы — не сенсация. А ведь Россия предприняла беспрецедентную меру — массовую вакцинацию против эпидемического гриппа организованных детей и подростков, пожилых людей, лиц с хроническими болезнями. И результат ошеломляющий — в боль-

шинстве регионов в 2008 и 2009 годах эпидемий гриппа не было — впервые за много-много лет! Вот бы поведать россиянам об этом — так нет, в СМИ избилуют злобные нападки на вакцинацию, а о достижениях — ни слова.

На нашем фармацевтическом рынке представлено много гриппозных вакцин. Среди них хорошо зарекомендовала себя вакцина Гриппол с иммуномодулятором полиоксидонием, о которой говорится в статье Некрасова А. В. и Пучковой Н. Г. Все равно — ворчат, зарубежные вакцины лучше. Ну, так вот Гриппол Плюс — вакцина из зарубежных субъединичных антигенов с отечественной «начинкой» — полиоксидонием, с уменьшенным количеством антигена (если кто боится инактивированных антигенов) в шприц-дозах. Прививайтесь на здоровье, будет или не будет пандемия (кстати, и в отношении ее возбудителя вакцина будет), а ликвидировать ежегодную эпидемию нам вполне по силам.

Грипп страшен не столько сам по себе, сколько из-за высокой частоты осложнений пневмококковой пневмонией. И это не сегодняшнее открытие — во время эпидемии «испанки» в 1918 г. основная смертность была от пневмококковой пневмонии. И хотя сейчас вроде бы с пневмонией научились справляться, она остается серьезной проблемой во всех возрастах, особенно у детей. Если к этому прибавить бактериемию, менингиты, отиты, синуситы, то легко поверить ВОЗ, считающей пневмококковую инфекцию самой распространенной бактериальной инфекцией. И вот у нас появилась вакцина, способная защитить основную группу риска — детей первых 5 лет жизни — про нее пишет профессор Е. Ф. Лукушкина. Вакцина дорогая — но ведь мы считаем детей — самым дорогим достоянием. Так не стоит ли на защиту этого достояния потратиться? Ведь любые средства на профилактику окупаются, сейчас это поняли в большинстве развитых стран, где внедряется пневмококковая вакцинация всех детей. К тому же, благодаря выработке коллективного иммунитета, вакцинация детей защищает и взрослых, и пожилых!

Впервые в России в июле 2009 г. в рамках Конгресса «Europaediatrics-2009» был проведен мастер-класс по вакцинации. Обсуждались, в основном, 2 инфекции — гепатит А и ветряная оспа — против которых есть прививки, но их широкое применение сдерживается, в том числе слабым знакомством с ними педиатров. А ведь эти инфекции — только с виду безобидны, и у детей от них немало вреда, а для взрослых — они просто тяжелые инфекции. Ежегодно сотни тысяч больных! Да просто, чтобы они оставались здоровыми, стоило бы ввести эти прививки в календарь! А пока этот вопрос решается (мне не известно кем) или, скорее, не решается, важно прививать детей от этих инфекций по максимуму за счет регионов, муниципалитетов, предприятий, спонсоров, родителей. В Свердловской области от гепатита А прививают — у них нет не только заболеваемости, но и в сточных водах вирус практически не обнаруживается. Они, а также Москва стали прививать и от ветряной оспы — подсчитано, что, несмотря на не самую дешевую вакцину, ее применение приносит 10 рублей на каждый вложенный рубль.

Думаю, читатели не только с интересом прочтут эти материалы, но и станут приверженцами расширения Календаря иммунопрофилактики в России.

Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Первый в России международный мастер-класс по педиатрическим вакцинам. Результаты и перспективы

Контактная информация:

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.: (499) 783-27-93

Статья поступила: 10.07.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

1–2 июля в рамках Европейского конгресса педиатров состоялся мастер-класс по вакцинации под патронажем Союза педиатров России, Восточно-Европейской группы экспертов в области вакцинопрофилактики (EEVAG — East European Vaccine Advisory Group) и Консультативного совета по профилактике вирусных гепатитов (HpB — Hepatitis Prevention Board). Мероприятие проводилось при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн — мирового лидера в производстве вакцин. На мастер-классе ведущие специалисты России в области инфекционных заболеваний представили данные уникальных исследований, подчеркивающие текущую актуальность инфекционных заболеваний, пока еще не вошедших в обязательную часть Национального календаря профилактических прививок России — гепатита А и ветряной оспы. Необходимость обсуждения проблемы этих инфекций у детей также была обусловлена еще очень распространенным как среди педиатров, так и среди родителей мнением о том, что эти инфекции не представляют серьезной угрозы здоровью ребенка.

Слушателями мастер-класса явились более 30 специалистов — педиатры, эпидемиологи, иммунологи, инфекционисты и организаторы здравоохранения не только из различных регионов России, но также стран СНГ — Казахстана, Беларуси и Украины.

Открывая мастер-класс, Президент IV Europaediatrics-2009 академик РАМН А.А. Баранов отметил уникальность вакцинации как профилактической технологии и подчеркнул необходимость ее более эффективного использования: «Актуальность темы профилактики инфекций для мировой педиатрии подтверждается тем большим количеством заседаний по теме вакцинации, которые запланированы в научной программе нашего Конгресса и которые открываются данным мастер-классом».

7

L.S. Namazova-Baranova

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

The first international master-class on paediatric vaccines. Results and future trends

On July, 1–2 within the framework of the Europaediatrics-2009 congress took place the master — class on vaccination. This initiative was realized under the direction of the Union of Pediatricians of Russia, the East European Vaccine Advisory Group (EEVAG) and Hepatitis Prevention Board (HpB). This master-class was supported by GlaxoSmithKline Company — the world leader in vaccines manufacture. During this master-class leading Russian experts in the field of infectious diseases have presented the data of unique researches underlining the current urgency of infectious diseases, for the present not included in an obligatory part of the National immunization schedule of Russia — a hepatitis A and a chicken pox. Necessity of discussion of a problem of these infections at children also has been caused by the opinion (both among pediatricians, and among parents), that these infections do not represent serious danger to health of the child.

Participants of this master — class were more than 30 experts — pediatricians, epidemiologists, immunologists, infectionists and organizers of public health services from not only different regions of Russia, but also the CIS countries — Kazakhstan, Belarus and Ukraine.

Мастер-класс по гепатиту А

Первый день работы мастер-класса был посвящен проблеме профилактики гепатита А в России. В этот день перед слушателями выступили ведущие специалисты в области эпидемиологии и инфекционных заболеваний — руководитель отдела эпидемиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, эксперт ВОЗ по вопросам вакцинопрофилактики, проф. Т.А. Семененко и руководитель лаборатории эпидемиологии, диагностики и профилактики вирусных гепатитов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, член-корреспондент РАМН И.В. Шахгильдян.

Доклад Т.А. Семененко был посвящен вопросам эпидемиологии и клиники гепатита А на современном этапе. Гепатит А (ГА) в настоящее время вновь обоснованно привлекает большое внимание специалистов. По очень точному утверждению П. Ван Дамма (эпидемиолога, ведущего специалиста из Центра по контролю и предотвращению вирусного гепатита при ВОЗ в Антверпене), в последние годы «мы стали свидетелями новой схватки со старой болезнью». Вновь проявившийся интерес к энтеральным вирусным гепатитам имеет свое объяснение. В связи с низким уровнем заболеваемости гепатитом А во многих странах Европы и в России, выросла большая когорта лиц, не имеющих антител к вирусу ГА (восприимчивая популяция). Вместе с тем, резкое увеличение в последние годы потока таких лиц в страны с низким уровнем санитарно-коммунального благоустройства и высокой заболеваемостью гепатитом А привело к частому возникновению в этот период среди них случаев гепатита А (не случайно его называют одной из распространенных болезней путешественников).

Рост числа заболевших гепатитом А тревожен и в связи с тем, что во многих странах (в том числе и в России) имеется немало больных хроническими вирусными гепатитами В и С (в РФ — около 5 млн больных хроническим гепатитом В (ГВ) и 1,5 млн больных хроническим гепатитом С (ГС)). Их инфицирование вирусом ГА значительно активизирует патологический процесс в печени, утяжеляя прогноз исхода заболевания. Следует также иметь ввиду, что явное смещение заболеваемости ГА в последние годы от детей 3–6 и 7–10 лет к взрослому населению

(прежде всего в возрасте 15–19 и 20–29 лет) привело к тому, что это заболевание чаще протекает в клинически более выраженных формах, с большей частотой осложнений (особенно в случаях сочетания с хронической алкогольной интоксикацией или наркотической зависимостью) [1].

Т.А. Семененко подчеркнула тот факт, что при общей тенденции снижения показателей заболеваемости в стране (рис. 1), в ряде регионов они превышают общероссийские показатели в десятки раз (рис. 2).

Кроме того, вспышки гепатита А, в том числе масштабные — с вовлечением, как, например, в Нижнем Новгороде в 2005 г., свыше 3000 человек, остаются постоянной угрозой. В Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко от 16.12.2004 г. № 10 «О состоянии заболеваемости населения вирусным гепатитом А и мерах по ее снижению» подчеркнуто, что «основной причиной высокого уровня заболеваемости вирусным гепатитом А являются серьезные недостатки в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой». Об этом свидетельствуют приведенные здесь же цифры. В сельской местности 43,3% водопроводов не имеют полного комплекса очистных сооружений, а 30,6% подают воду без должного обеззараживания. 27,3% городских водопроводов также не имеют полного комплекса очистных сооружений, а 6% — обеззараживающих установок. Более 70% разводящих водопроводных сетей сильно изношены, что обуславливает частые аварийные ситуации [2].

Особое внимание на мастер-классе уделялось клиническому течению гепатита А. Гепатит А характеризуется широким диапазоном клинических проявлений: от инappарантных субклинических форм, протекающих без клинических симптомов, до клинически выраженных форм с яркими симптомами интоксикации и довольно тяжелыми метаболическими нарушениями [3]. 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

Рис. 1. Заболеваемость гепатитом А в РФ в 1991–2008 гг. (на 100 тысяч населения). По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора

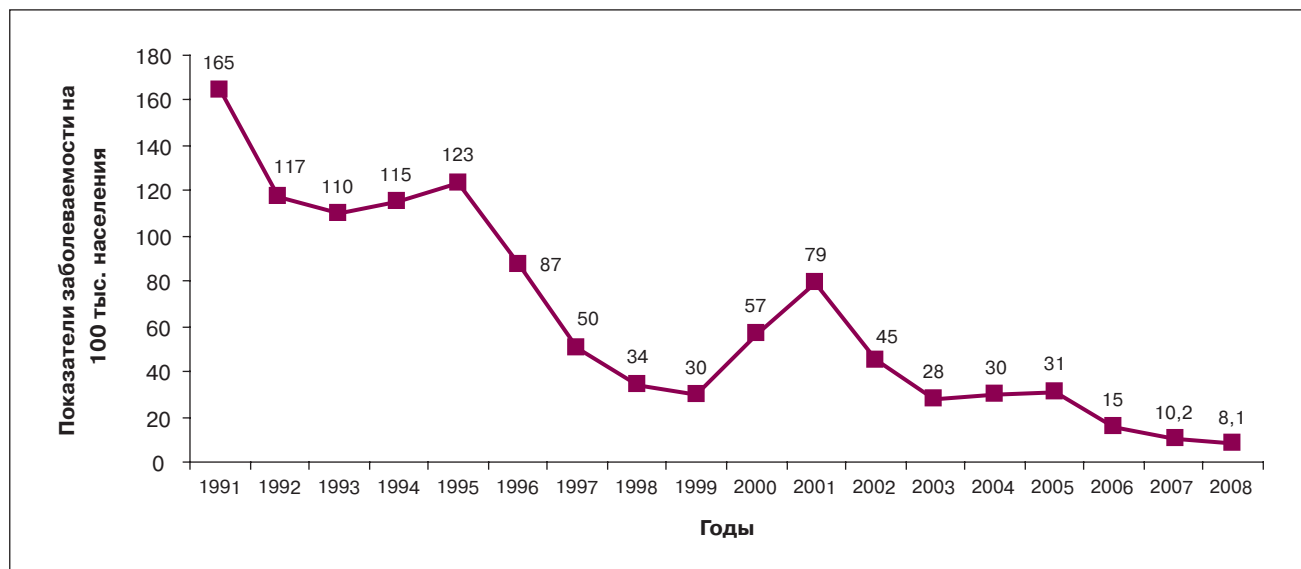
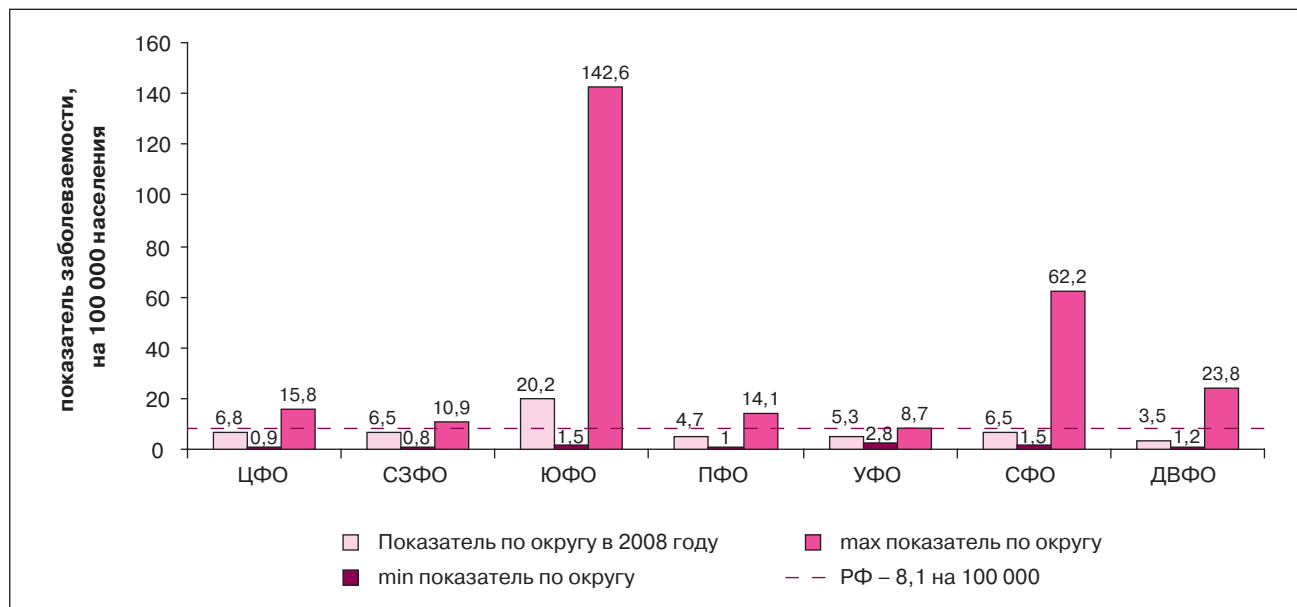


Рис. 2. Неоднородность показателей заболеваемости гепатитом А в Федеральных округах Российской Федерации в 2008 г. [2]



Примечание.

ЦФО — Центральный федеральный округ; СЗФО — Северо-западный федеральный округ; ЮФО — Южный федеральный округ; ПФО — Поволжский федеральный округ; УФО — Уральский федеральный округ; СФО — Сибирский федеральный округ; ДВФО — Дальневосточный федеральный округ.

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 [4].

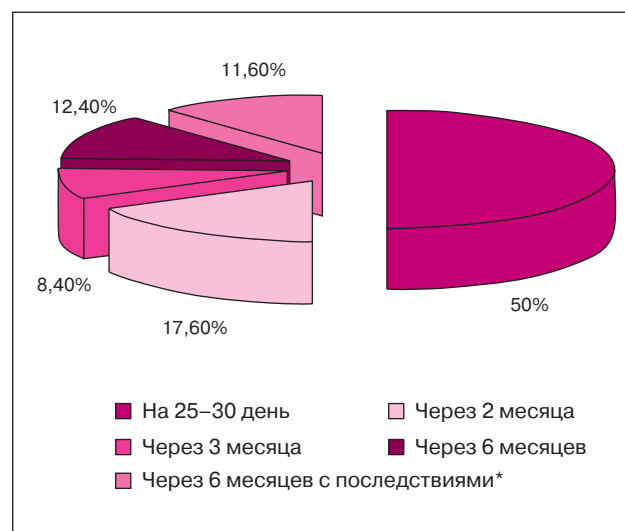
В связи с высокой вариабельностью течения гепатита А отмечается и разнообразие исходов. «Гепатит А, — подчеркивала проф. Т.А. Семенов, — перестал быть «простой детской инфекцией»: выздоровление без последствий наблюдается только у половины заболевших детей».

Интересны данные проф. В.Ф. Учайкина [5], опубликованные в прошлом номере нашего журнала, который приводит следующие цифры: из 1158 детей, пролеченных в Детской городской больнице № 9 г. Москвы, перенесших гепатит А, клиническое выздоровление и нормализация биохимических показателей отмечались: к моменту выписки из стационара (25–30-й день болезни) 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 ГА: в том числе у 4,4% — увеличение и уплотнение печени при полном сохранении ее функций, у 7,2% — боли в животе (за счет дискинезии желчевыводящих путей — 3%, холецистита или холангита — 1,5%, гастродуоденита — 2,5%, панкреопатии — 0,2%) (рис. 3).

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 [4].

Утяжелению клинической картины гепатита А способствует увеличившееся за последние годы количество микст-гепатитов. По данным Н.А. Сергеевой и соавторов, среди больных микст-гепатитами, поступившими в 2000–2004 гг. в инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы, удельный вес тех, у кого имело место сочетание ГА с хроническим гепатитом В, увеличился с 1,8%

Рис. 3. Исходы гепатита А: длительность периода выздоровления с полным восстановлением структуры и функции печени ([5])



Примечание.

* в 4,4% — увеличение и уплотнение печени при полном сохранении ее функции, в 7,2% — боли в животе (обусловлены в 3% — ДЖВП, 1,5% — холециститом или холангитом, 2,5% — гастродуоденитом, 0,2% — панкреопатиями).

в 2000 г. до 4,6% в 2003 г. и до 11,6% в 2004 г. В связи с такой ситуацией клиницисты обратили внимание на новый клинический облик «старой» болезни в последние годы, не только при сочетании гепатита А с хроническими ГВ и ГС, но и при развитии этой инфекции на фоне хронической алкогольной интоксикации и/или наркотической зависимости. Именно в таких случаях ГА протекал в тяжелой форме и нередко имел неблагоприятный, вплоть до летального, исход [1].

Особенно показательным является то, что при относительно невысоких показателях заболеваемости по сравнению с другими инфекционными заболеваниями, гепатит А является одним из пяти инфекционных заболеваний, наносящих наибольший экономический ущерб бюджету здравоохранения (рис. 4). По данным НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (проф. Шаханина И.Л.), экономический ущерб, нанесенный гепатитом А в 2006 г., оценивался свыше 1 млрд рублей.

Доклад члена-корреспондента РАМН, профессора И.В. Шахгильдяна был посвящен вопросам профилактики гепатита А. Построение эффективной профилактики гепатита А невозможно без реализации полноценной системы эпидемиологического надзора за этой инфекцией, в результате которого в каждом регионе могут быть выявлены соответствующие территории, группы, временные периоды и факторы риска. При проведении работы по борьбе с ГА необходимо предусмотреть осуществление комплекса мер, которые должны быть направлены на:

- источники инфекции;
- разрыв путей передачи вируса гепатита А;
- снижение восприимчивости населения к вирусу ГА.

Следует отметить, что воздействие на источники инфекции и разрыв путей передачи вируса гепатита А не всегда представляется возможным. Так, по статистическим данным Американского центра по контролю за заболеваемостью (CDC), более чем в половине случаев — 55,4% — источник инфекции был неизвестен [6]. Так же, как и при других инфекционных заболеваниях, при ГА вакцинация считается наиболее эффективным профилактическим мероприятием. Существуют различные подходы к вакцинопрофилактике гепатита А:

- вакцины для профилактики гепатита А эффективны на вспышках;
- существует стратегия вакцинации групп риска (утвержденная приказом МЗ РФ от 27.06.2001 № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям»);
- наиболее эффективной на сегодняшний день признают стратегию универсальной массовой вакцинации.

По данным Научно-методического центра по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами при Санкт-Петербургском НИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора (далее-Центр), информация о вакцинопрофилактике ГА в субъектах РФ поступает с 2004 г. За период с 2004 по 2007 г. территории значительно активизировали работу по вакцинации населения против ГА. Если в 2004 г. о вакцинации сообщили только 18 субъектов РФ, то в 2007 г. — уже 47 из 57 (рис. 5). Общее число привитых против ГА на указанных территориях составило в 2007 г. 463108 человек. Объем мероприятий на различных территориях значительно колебался: от 2–6 привитых в Республике Марий Эл и Ульяновской области до 30 000 провакцинированных в Республике Саха (Якутия) и Нижегородской области, и даже 280 000 привитых в Свердловской области [2].

Рис. 4. Пять наиболее значимых инфекционных заболеваний в отношении наносимого экономического ущерба в 2006 г. (Шаханина И.Л., ЦНИИ Эпидемиологии)

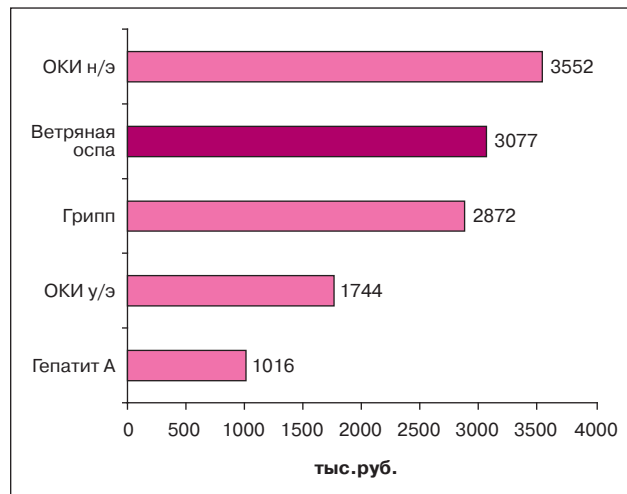
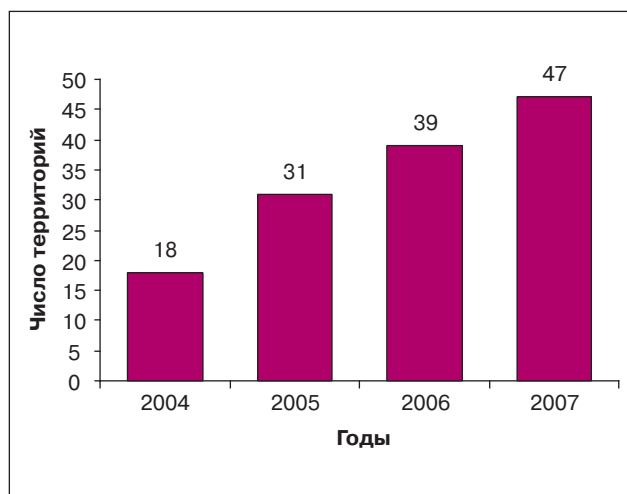


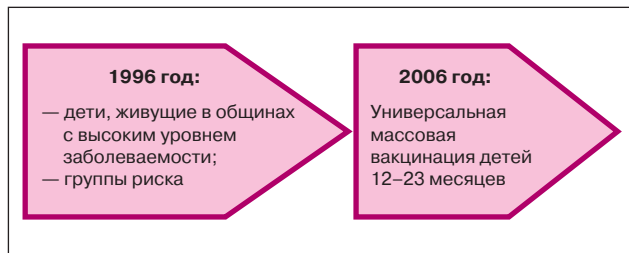
Рис. 5. Охват вакцинацией против гепатита А по числу территорий с 2004 по 2007 гг. [2]



И.В. Шахгильдян отметил, что, несмотря на значительный охват вакцинацией против гепатита А за последние годы, останавливаться на достигнутом пока еще очень рано. 20 июля 2009 г. в ИТАР-ТАСС состоялась пресс-конференция Главного санитарного врача России Г.Г. Онищенко на тему: «Санитарно-эпидемиологическая обстановка в России и ситуация с распространением вируса нового гриппа», где он отметил, что «... В текущем году ... число заболевших вирусом гепатита А выросло на 15%, и мы ставим своей задачей переход его вакцинации в Национальный календарь — в неблагополучных регионах его надо прививать в плановом порядке» [7].

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к странам с промежуточной эндемичностью по гепатиту А. **«В странах с промежуточной эндемичностью, где сравнительно большая часть взрослой популяции восприимчива к вирусу гепатита А, и где заболевание наносит значительный ущерб, широкомасштабные программы вакцинации детей могут быть значимым дополнением к таким обязательным мероприятиям, как повышение меди-**

Рис. 6. Изменение рекомендаций по вакцинации детей против гепатита А в США с 1996 по 2006 гг.



цинских знаний о ГА среди населения и улучшение санитарной обстановки в регионе» [8].

США явились первой страной, внедрившей программу универсальной массовой вакцинации (УМВ) детей. Предпосылками внедрения этой программы явился ряд социоэкономических факторов [9]:

- 1995–1996 гг. — циклическая заболеваемость гепатитом А со вспышками через каждые 10–15 лет;
 - 1980–1995 гг. 22000–36000 случаев гепатита А регистрировались ежегодно (9,0–14,5 случаев на 100 000 населения);
 - ежегодный уровень смертности составлял 100 человек.
- Кроме того, гепатит А обуславливал значительный экономический ущерб [10]:
- 11–22% пациентов с ГА требовали госпитализации;
 - потери рабочего времени составляли 15,5 дней (без госпитализации), 33,2 дня — с госпитализацией;
 - прямые и косвенные затраты на борьбу с ГА в США в 1997 году оценивались в 300–488,8 млн USD.

С 1996 г. Консультативным советом по иммунизации США (ACIP) были предложены рекомендации по вакцинации детей против гепатита А (рис. 6).

Эффективность программы вакцинопрофилактики гепатита А в США с 1996 по 2004 г., оцененная по статистической базе данных США MarketScan [11], показала статистически значимое снижение количества госпитализаций — на 69%, амбулаторных визитов — на 42%. Экономическая эффективность программы оценивается как снижение медицинских расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты на 68% — с \$29,1 млн (базовый период)

до \$9,3 млн (2004). С 2006 г. в США внедрена программа массовой вакцинации детей 12–23 мес.

Эффективной показала себя программа вакцинопрофилактики в Израиле [12]. Программа была начата 1 июля 1999 г. Вакцинации подлежали все дети 18 мес с последующей ревакцинацией в 24 мес. Вакциной выбора послужила педиатрическая дозировка Хаврикс, 720 МЕ. Вакцина предоставлялась бесплатно, как часть программы иммунизации. Охват вакцинацией первой дозой в когорте, подлежащей вакцинации, составил 90%; второй дозой — 85%.

Результатом программы стало снижение количества случаев гепатита А к 2006 г. на 97,8% по сравнению со средним показателем 1993–1998 гг. (рис. 7).

Стратегию массовой вакцинации в России разрабатывал академик М.С. Балаян. В 2000 г. он сформулировал трехэтапную программу иммунизации против гепатита А:

- 1-й этап: выборочно, организованные детские коллективы — дошкольные и школьные;
- 2-й этап: все организованные детские коллективы (дошкольные и школьные); неорганизованные дошкольники; призывники в армию; работники предприятий общественного питания;
- 3-й этап: все дети до 15 лет; серонегативные по анти-ВГА взрослые

В Российской Федерации Свердловская область добилась существенного прогресса в контроле над гепатитом А. В 2001–2002 гг. в двух городах региона с наиболее высоким уровнем заболеваемости ГА было начато проведение плановой иммунизации детей 6 лет против этой инфекции. В последующие годы ни один из привитых детей не заболел гепатитом А. В дальнейшем опыт вакцинации детей 6–7 лет был распространен на многие муниципальные образования области (рис. 8).

С 2008 г. рекомендации по вакцинопрофилактике гепатита А были утверждены приказом № 2095-П 01-01-01/453 от 24.11.2008 года «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области». В обязательную часть вошли рекомендации по вакцинации всех детей 20 мес жизни с ревакцинацией в 26 мес, и вакцинация групп риска — согласно Российскому национальному календарю приви-

Рис. 7. Снижение показателей заболеваемости в 1993–1998 и 2002–2006 в Израиле: сводные данные (Ron Dagan, Daniel Shouval [13])

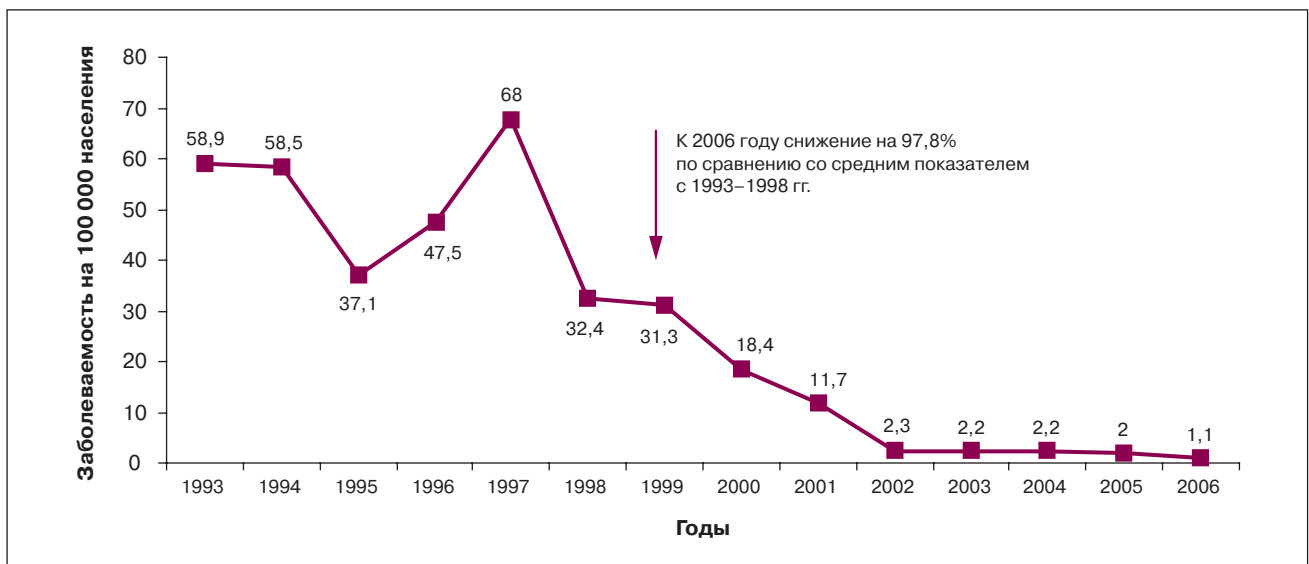
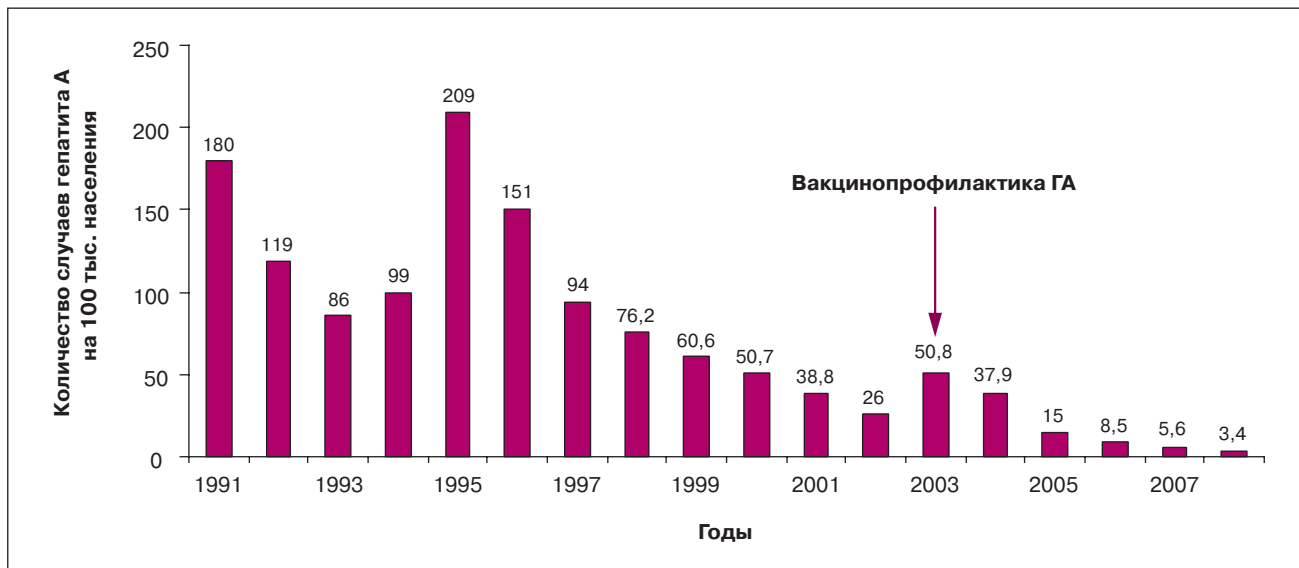


Рис. 8. Эффективность программы вакцинопрофилактики гепатита А в Свердловской области 1991–2008 гг.

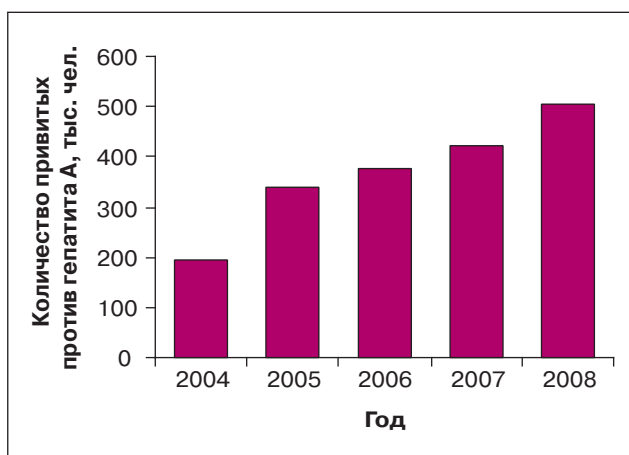


вок — в части по эпидемическим показаниям. В начале 2009 г. приказом № 9 от 16.01.09. Департамента здравоохранения г. Москвы «О календаре профилактических прививок и профилактических прививок по эпидемическим показаниям» в обязательной части была утверждена вакцинация детей 3–6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения, с последующей ревакцинацией через 6 мес, а также вакцинация групп риска — как в Российском национальном календаре.

Охват вакцинацией против гепатита А в России к 2008 г. составил 503256 человек, что в 2,6 раз выше, чем в 2004 г. (когда началась регистрация привитости населения против гепатита А) (рис. 9).

Несмотря на достигнутые результаты, «... до настоящего времени масштаб проведения иммунизации против гепатита А групп риска остается незначительным и требует неотложного расширения...», — сказал И. В. Шахгильдян и отметил, что «... пришло время поставить вопрос о целесообразности введения в Национальный календарь профилактических прививок плановой вакцинации детей против ГА...».

Рис. 9. Число привитых против гепатита А в Российской Федерации 2004–2008 гг.



Мастер-класс по ветряной оспе

Второй день работы мастер-класса был посвящен одной из самых распространенных вирусных инфекций — ветряной оспе. Проблему представили эксперты в области детских инфекционных заболеваний — д. м. н., профессор Смоленской государственной медицинской академии Р. Я. Мешкова и д. м. н., профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, руководитель отдела инфекционной патологии центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора А. В. Горелов.

А. В. Горелов в своем докладе осветил особенности эпидемиологии и клинического течения ветряной оспы. Ветряная оспа является повсеместно распространенной инфекцией. В некоторых странах ежегодная заболеваемость ветряной оспой достигает значений ежегодной рождаемости, т. е. риск контакта с вирусом варицелла-зостер (VZV) практически у всех людей в течение их жизни приближается к 100%. Общеизвестно мнение, что ветряная оспа — доброкачественная детская инфекция. В то же время, даже неосложненные случаи вызывают существенный стресс и дискомфорт у больного. И у исходно здоровых лиц возможно развитие серьезных осложнений. В таблице 1 приведены данные о количестве госпитализаций и летальных исходов, связанных с ветряной оспой у детей до 17 лет в странах Европы. Приведенные цифры могут быть занижены, т. к. зачастую случаи ветряной оспы остаются незарегистрированными.

VZV является этиологическим фактором ветряной оспы и может вызывать опоясывающий герпес. После первичной инфекции в детстве формируется пожизненное латентное носительство. Вирус находится в сенсорных ганглиях, где «дремлет» до момента ослабления контроля со стороны клеточного звена иммунной системы, приводящего к реактивации вируса: опоясывающий герпес — это клиническая манифестация реактивации VZV. Любой человек, перенесший ветряную оспу, подвержен риску развития опоясывающего герпеса в течение жизни. Опоясывающий герпес является болезненным и изнуряющим заболеванием, и его симптомы могут сохраняться в течение многих месяцев. Риск реактивации увеличива-

Таблица 1. Ветряная оспа как причина госпитализаций и летальных исходов в странах Европы

Страна	Возраст	Количество госпитализаций	Количество летальных исходов
		(на 100 000 населения в год)	
Франция [14]	< 16 лет	28	Нет данных
Финляндия [15]	< 17 лет	3,8	0,02
Германия [16]	< 17 лет	14,1	0,04
Греция [17]	< 14 лет	15,3	Нет данных
Италия [18]	< 17 лет	22,6	Нет данных
Нидерланды [19]	Все возраста	1,3	2 в год
Испания [20]	< 17 лет	4,1	Нет данных
Швеция [15]	< 17 лет	4,0	0
Швейцария [21]	< 17 лет	1,3	Нет данных
Великобритания [22]	< 14 лет	0,82	0,04

ется с возрастом, большинство случаев заболеваемости регистрируется у лиц старше 55 лет.

Ветряная оспа может протекать более тяжело у пациентов с иммунодефицитом, индуцированным фоновым заболеванием или лекарственной терапией. Несмотря на то, что клиническая симптоматика заболевания у больных с нарушениями иммунной системы схожа с манифестными проявлениями ветряной оспы у исходно здоровых лиц, симптомы заболевания выражены ярче: инкубационный период короче, лихорадка выше, высыпания распространяются более интенсивно и быстро, элементы более рельефны и часто формируются на ладонной поверхности кисти, подошвах стоп, заживление высыпаний протекает дольше, удлиняя дискомфорт. Осложнения регистрируются чаще, риск летального исхода выше.

Заболевание является наиболее опасным у больных с поврежденным клеточным звеном иммунной системы. Наиболее предрасположенными группами являются дети с онкологическими заболеваниями, лейкозами. Иммунный ответ у больного раком или лейкозом нарушен не только вследствие основного заболевания, но также из-за противоопухолевого лечения — химио- и лучевой терапии. Другие группы пациентов с тяжелым течением заболевания — лица, принимающие системные кортикостероиды (например, в терапии бронхиальной астмы) или получающие иммуносупрессивные препараты перед/после пересадки органов; больные СПИДом.

Ветряная оспа, развившаяся во время беременности, может привести к врожденной или неонатальной ветряной оспе новорожденного. Синдром врожденной ветряной оспы — следствие материнской инфекции, перенесенной во время беременности. При инфицировании VZV между 13 и 20 неделями беременности риск врожденной ветряной оспы составляет 2%. При синдроме врожденной ветряной оспы регистрируют: гипоплазию конечностей, гипотрофию, микроцефалию и другие неврологические нарушения. Также существует риск мертворождения, спонтанного аборта, преждевременных родов, недоношенности. У новорожденных с врожденной ветрянкой имеется риск ранней реактивации вируса (опоясывающий герпес). Неонатальная ветряная оспа поражает новорожденных при инфицировании

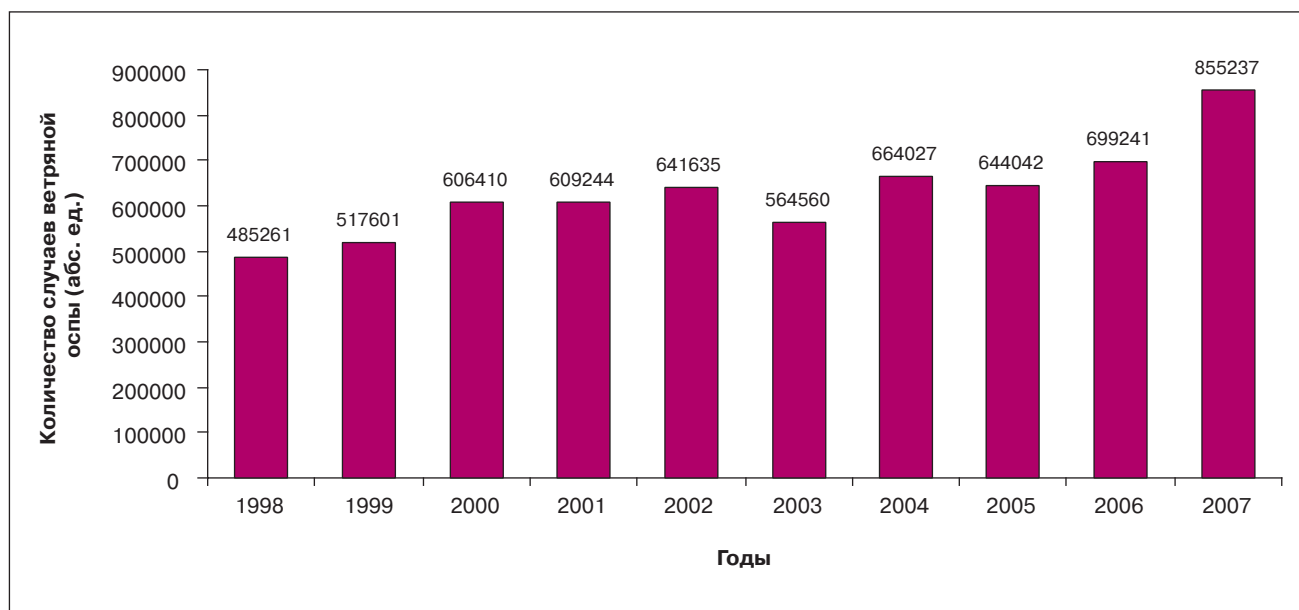
матери на поздних сроках беременности (за 14 дней до родов). Заболевание протекает особенно тяжело, если мать была инфицирована в течение 5 дней перед родами — в этом случае защитные антитела не успевают сформироваться и трансплацентарно защитить плод. Летальность может составить 30%. Эта ситуация также опасна и для роженицы — выше риск осложнений, в частности, пневмонии и летального исхода.

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, заболеваемость ветряной оспой в России была и продолжает оставаться высокой. С 1998 по 2007 г. заболеваемость ветряной оспой в России увеличилась в 1,8 раза. Так, если в 1998 г. заболеваемость составляла 485 261 человек (0,34% от общей численности населения), то в 2007 г. заболеваемость ветряной оспой составила 855 237 случаев — 0,5% от общей численности населения (рис. 10).

Ветряная оспа, являясь чрезвычайно распространенным заболеванием, с растущей за последние 10 лет в России заболеваемостью и, как видно из вышеприведенных данных, болезнью, которая может приводить к серьезным осложнениям и летальным исходам даже у ранее здоровых лиц, обуславливает значительные экономические и нематериальные затраты как для бюджета здравоохранения, так и для каждой отдельно взятой семьи. В России, по данным Роспотребнадзора, экономический ущерб от ветряной оспы в 2006 г. на 1 случай составил 4400 рублей, что в 5,5 раз больше по сравнению с 2003 г. В 2006 г. общий экономический ущерб от ветряной оспы составил более 3 млрд рублей. В целом, по данным профессора И. Л. Шаханиной, в структуре инфекционных заболеваний, экономические потери от ветряной оспы в 2006 году занимали второе место, уступая только затратам на острые кишечные инфекции неясной этиологии (рис. 4). К основным мероприятиям, учитываемым при расчете экономического ущерба от ветряной оспы, относят лечебные мероприятия и противозидемические мероприятия в очаге. Около 80% ущерба составляют пособие по нетрудоспособности (40,6%) и ущерб производству в связи с уходом родителей за больным ребенком (38,42%).

Ветряная оспа до недавнего времени считалась заболеванием, в большей степени, детского возраста.

Рис. 10. Заболеваемость ветряной оспой в России с 1998 по 2007 год (По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора)



В настоящее время эпидемиология этого заболевания претерпела существенные изменения. Так, по данным, представленным проф. В. К. Таточенко 17 февраля 2009 г. на XVI съезде педиатров России в Москве, заболеваемость среди взрослых с 2001 по 2006 г. возросла с 28 случаев на 100 000 населения до 58 на 100 000 населения, т.е. в 2 раза.

Подростки в возрасте старше 15 лет и взрослые, при сравнении с исходно здоровыми детьми, чаще имеют осложнения болезни и госпитализируются в стационары. Пневмония — довольно редкое осложнение у детей, — является наиболее частым серьезным осложнением ветряной оспы у взрослых, с частотой 15% от общего числа инфицированных. Как и в случае осложнений, показатели летальности, обусловленной ветряной оспой, также выше в данной возрастной группе.

Соотношение показателя летальности (количество смертей на 100 000 случаев заболевания) у исходно здоровых взрослых в 30–40 раз выше, чем у детей в возрасте 5–9 лет.

Доклад профессора Р.Я. Мешковой был посвящен наиболее эффективной стратегии профилактики ветряной оспы — вакцинации.

Первая вакцина для профилактики ветряной оспы была разработана в 1974 г. в Японии проф. М. Takahashi. Штамм вируса Varicella Zoster, вошедший в состав вакцины был получен из содержимого везикулы ребенка с ветряной оспой по фамилии Ока. Происхождение вакцины может быть отнесено к 1952 г., когда Weller and Stoddard смогли адаптировать аттенуированный штамм вируса к клеточной культуре и получить вирус, который бы успешно размножался *in vitro* [13]. Вакцины для профилактики ветряной оспы были зарегистрированы в Европе в начале 80-х годов (Варилрикс, ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалс — в 1984 г. в Австрии, Бельгии, Германии, Греции, Италии, Люксембурге, Португалии, Испании, Швейцарии и Новой Зеландии) еще до регистрации первых противовирусных препаратов. Первая форма выпуска вакцины против ветряной оспы требовала хранения при -20°C. Новая вакцина без

модификаций вирусного штамма не требовала замораживания, и хранить ее можно было в течение 2-х лет при температуре от +2 до +8°C. Впервые вакцина Варилрикс, не требующая заморозки, была лицензирована в 1994 г. в Швеции и Германии для вакцинации здоровых детей и детей с ослабленным иммунитетом с 9 месяцев [14].

В 2008 г. в России для профилактики ветряной оспы зарегистрирована вакцина Варилрикс (ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалс), которая показана для плановой и экстренной профилактики ветряной оспы по схеме: для детей с 12 мес до 13 лет — 1 доза подкожно; лиц с 13 лет и старше — 2 дозы с промежутком 6–10 нед. Варилрикс показан как для здоровых лиц, так и пациентов групп высокого риска осложненного течения ветряной оспы. Варилрикс может вводиться одновременно в разные участки тела слюбыми инаktivированными вакцинами Национального календаря профилактических прививок России, а также вакциной Приорикс (корь-краснуха-паротит).

В заявлении группы ведущих экспертов России, Беларуси, Казахстана, Украины в области вакцинопрофилактики о стратегиях вакцинации против ветряной оспы выделяется три основных варианта: селективная вакцинация, постэкспозиционная профилактика, универсальная массовая вакцинация (табл. 2) [15].

Первой страной, внедрившей рутинную вакцинацию в детском возрасте в 1995 г., были Соединенные Штаты Америки [16]. За ними последовали Уругвай в 1999 г. [17], Катар [18] в 2001 г., Сицилия [19] в 2003 г., Германия [20], Тайвань [21] и Корея в 2004 г. В 2005 г. к ним присоединились Канада [22] и Австралия [23]. До внедрения УМВ в США заинтересованность в вакцинации против ветряной оспы была достаточно низка и согласованной государственной политики по вакцинации в большинстве стран мира не существовало. Изменения произошли **в 1995 году**, когда Экспертный Совет по иммунизации США рекомендовал проведение УМВ против ветряной оспы [24]. В течение нескольких лет количество случаев ветряной оспы и количество госпитализированных с диагнозом «ветряная оспа» в США значительно снизилось

Таблица 2. Основные стратегии вакцинопрофилактики ветряной оспы

Стратегия	Цель стратегии	Недостатки стратегии
Селективная вакцинация пациентов групп повышенного риска осложненного течения ветряной оспы	Защита наиболее уязвимых групп пациентов	Нет влияния на общую заболеваемость ветряной оспой и, следовательно, формирования коллективного иммунитета и снижения экономического бремени ветряной оспы
Постэкспозиционная профилактика	Оперативный контроль вспышечной заболеваемости	
Универсальная массовая вакцинация всех восприимчивых детей с 12 мес жизни с использованием двудозовой схемы вакцинации	Формирование коллективного иммунитета Изменение эпидемического процесса Снижение экономического и социального бремени ветряной оспы	—

[25]. Быстрый успех способствовал повышению интереса к вакцинации против ветряной оспы. Из различных стран стали поступать данные о тяжести и осложнениях ветряной оспы, экономическом ущербе, наносимом этой болезнью, а также о потенциальных преимуществах программ вакцинации [26, 27]. С момента внедрения УМВ против ветряной оспы в США, произошло значительное снижение госпитализаций и числа амбулаторных визитов, связанных с ветряной оспой. Начиная с периода внедрения УМВ (1994–1995 гг.) и до 2002 г., количество госпитализаций, связанных с ветряной оспой, снизилось на 88%: с 2,3 до 0,3 случаев на 100 000 населения; амбулаторных визитов — на 59% — с 215 до 89 на 100 000 населения. Количество госпитализаций и амбулаторных визитов снизилось во всех возрастных группах, со значительным снижением у детей до 1 г. Наблюдалось ежегодное снижение прямых медицинских затрат с 84,9 млн до 22,1 млн USD [28]. Очень показательны влияние массовой вакцинации на количество летальных исходов от ветряной оспы и ее осложнений. На рис. 11 продемонстрировано количество летальных исходов в США от ветряной оспы или ее осложнений. Ежегодное количество летальных исходов снизилось со 115 в 1995 году до 26 в 2001 году [29]. Рекомендации по вакцинопрофилактике ветряной оспы внедрялись поэтапно (рис. 12), и с 2006 г. была реко-

мендована вакцинация всех детей и всех неиммунных взрослых [30]. Эффективность массовой вакцинации была продемонстрирована в ходе широкомасштабных пострегистрационных наблюдений в Израиле. С 2000–2002 гг. была проанализирована профилактическая эффективность вакцины Варилрикс. Охват прививками составил около 25% населения Израиля. За этот период вакцину получили более 30 000 детей в возрасте до 10 лет. Профилактическая эффективность в отношении клинических манифестных форм ветряной оспы составила 92% (доверительный интервал 95%, 91.0–92.7). За два года заболеваемость ветряной оспой снизилась почти на 50%, с одновременным снижением количества осложнений [31]. Одним из наиболее часто задаваемых вопросов в отношении последствий УМВ являются вопросы о предполагаемом увеличении количества случаев опоясывающего герпеса вследствие снижения естественного бустирования и вопрос о сдвиге заболеваемости в старшую возрастную когорту. Данные теории были опровергнуты в результате последующего наблюдения за вакцинированной популяцией. Уровень заболеваемости опоясывающим герпесом после внедрения универсальной массовой вакцинации (УМВ) против ветряной оспы в 1995 г. в США описан в раз-

Рис. 11. Влияние УМВ в США на снижение количества летальных исходов, обусловленных ветряной оспой [Nguyen et al., 2005]

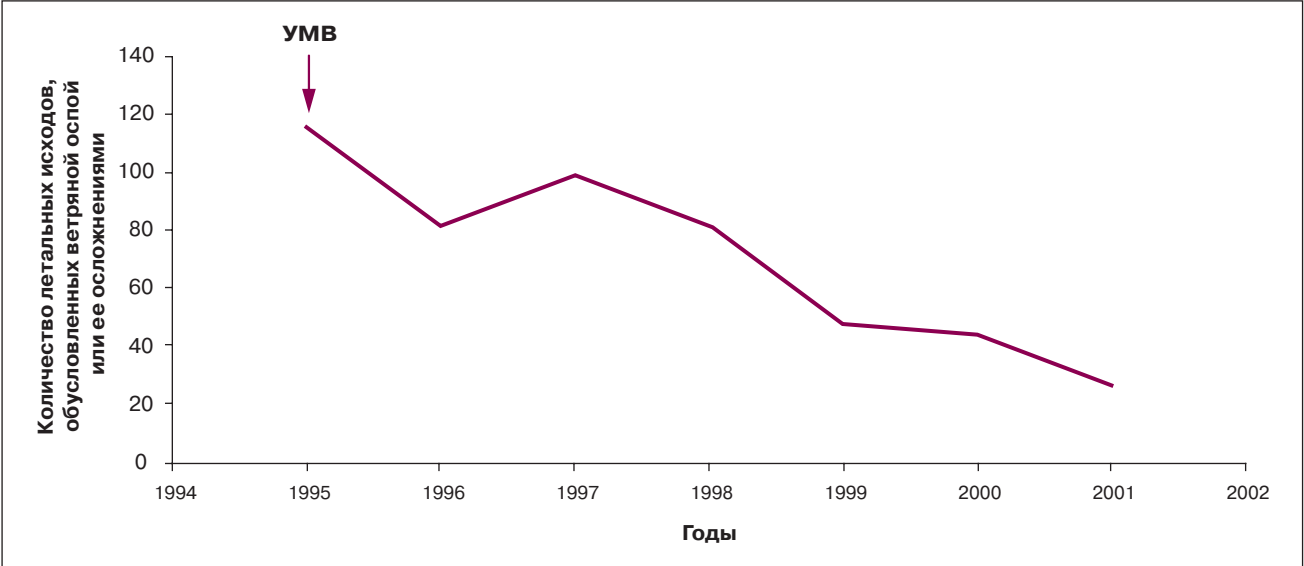
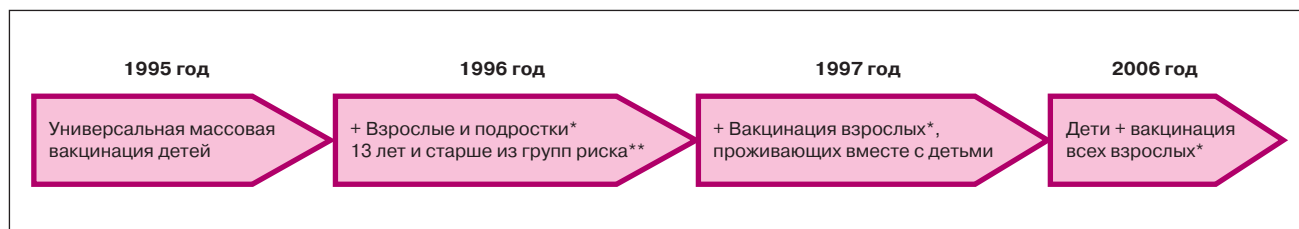


Рис. 12. Рекомендации Консультативного совета по иммунизации США (ACIP) по иммунопрофилактике ветряной оспы с 1995 по 2007 гг.



Примечание.

* не болевшие ветряной оспой и не вакцинированные ранее — 2 дозы вакцины с промежутком 4–8 недель.

** группы риска:

- окружение лиц с иммунопатологией (медицинские работники и родственники);
- работники детских учреждений (воспитатели, учителя и др.);
- закрытые коллективы (студенты, военнослужащие);
- небеременные женщины репродуктивного возраста;
- лица, выезжающие за рубеж.

ных источниках статистических наблюдений, таких, как: Harvard Community Health Plan (HCHP), Kaiser Permanente Northwest Health Plan (KPNW) и Medstat MarketScan (MMS). Два исследования (Insigna et al. и Jumaan et al.) продемонстрировали отсутствие увеличения количества случаев опоясывающего герпеса [32, 33]. В исследовании Mullooly et al., наблюдалось только незначительное увеличение количества случаев опоясывающего герпеса, которые не были статистически достоверными [34] (табл. 3).

На основании имеющихся клинических данных о количестве случаев опоясывающего герпеса после внедрения программы УМВ в США, в 2007 г. Американский консультативный комитет по иммунизации дал следующее заключение: «Многочисленные исследования и данные наблюдений доказывают отсутствие зависимости между увеличением случаев опоясывающего герпеса и началом программы массовой вакцинации против ветряной оспы в США в 1995 году» [35].

Данные 10-летнего наблюдения за вакцинированной популяцией показали, что произошел ожидаемый сдвиг заболеваемости с возрастной когорты 3–6 лет (1995 г.) в возрастную когорту 9–11 лет (2004 г.) [36, 37]. Различные исследования количества случаев ветряной оспы в течение 10 лет с момента внедрения УМВ в США, продемонстрировали сходную тенденцию [38, 39]. Этот ожидаемый сдвиг не явился следствием УМВ, т.к. количество случаев ветряной оспы в старшей возрастной когорте снизилось [37]. Следует отметить, что количество

заболевших ветряной оспой в старшей возрастной когорте было не выше, чем в период до вакцинации.

В России в настоящий момент стратегия вакцинации против ветряной оспы пока еще не разработана. Первой зарегистрированной вакциной на территории России явился Варилрикс. Безопасность, реактогенность, иммуногенность и эффективность после введения одной или двух доз термостабильной вакцины Варилрикс была оценена более чем у 10 000 добровольцев в 53 клинических исследованиях по всему миру. В этих исследованиях принимали участие лица в возрасте от 5,5 месяцев до 69 лет [40].

Результаты проведенных исследований эффективности Варилрикса в различных возрастных когортах представлены в табл. 4.

По результатам двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований III фазы введение вакцины Варилрикс™ обуславливает высокий уровень сероконверсии у здоровых детей. В целом, вакцину Варилрикс™ получили более 1 500 детей в возрасте от 9 до 36 мес. В течение 6 нед после вакцинации в сыворотке 98,6% из них были выявлены антитела к VZV [41].

С целью достижения таких же высоких значений сероконверсии, какие наблюдаются у здоровых детей, у подростков (старше 13 лет) и взрослых показано назначение двух доз вакцины Варилрикс™ с интервалом 6–10 нед между введениями. У взрослых, получивших одну дозу вакцины против ветряной оспы, наблюдались значения серокон-

Таблица 3. Влияние массовой вакцинации против ветряной оспы на количество случаев опоясывающего герпеса

Источник	Случаи опоясывающего герпеса/1000 человек в год	
	до вакцинации	после вакцинации
Insigna et al., 2005	3,30* (HCHP, 1990–1992)	3,20* (MMS, 2000–2001)
Jumaan et al., 2005	4,05** (исследование 1992 г.)	3,71** (исследование 2002 г.)
Mullooly et al., 2005	2,15*** (HCHP, 1990–1992)	2,72† (KPNW, 1997–2002)

Примечание.

* стандартизованное по возрасту и полу население США в 2000 г.

** стандартизованные группы по возрасту.

*** стандартизованные по возрасту и полу данные KPNW.

† Небольшое, но статистически не значимое увеличение по сравнению с группой «до вакцинации»; ОГ — опоясывающий герпес; HCHP — Harvard Community Health Plan, 1990–1992 гг.; KPNW — Kaiser Permanente Northwest Health Plan; MMS — Medstat MarketScan database.

ВарилриксTM
ВАКЦИНА ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ



- ▶ Для плановой вакцинации и борьбы со вспышками¹
- ▶ Активная защита от ветряной оспы и ее осложнений¹

*Сладких снов
без ветрянки,
малыш!*



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

Время изменять Календарь

Специальная
педиатрическая дозировка⁶:

Хаврикс 720:
С 12 мес до 16 лет двукратно в/м:
детям 12–24 мес – в переднелатеральную
поверхность бедра,
детям старшего возраста – в дельтовидную мышцу

Хаврикс 1440: Взрослым и подросткам старше 16 лет двукратно внутримышечно в дельтовидную мышцу.

ХавриксTM
Вакцина против Гепатита А

■ Быстрая² и длительная^{3–5} защита
после однократной вакцинации

■ Гибкая схема ревакцинации (6–60 мес)⁶

Плановая и экстренная



профилактика гепатита А

1. Инструкция по применению вакцины «Варилрикс» 2. Connor BA, Van Herck K, Van Damme P. Biodrugs 2003; 17 (Suppl.1): 19-21. 3. Van Herck K, Van Damme P, Lievens M et al. Hepatitis A vaccine: indirect evidence of immune memory 12 years after the primary course. J Med Virol. 2004; 72; 194-6. 4. Van Damme P, Van Herck K A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. Travel Medicine and Infectious Disease 2007; 5; 79-84. 5. Van Herck K, Beutels P, Van Damme P et al. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. J Med Virol. 2002; 60; 1-7. 6. Инструкция по применению вакцины Хаврикс.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.
Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников.

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»
по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5,
Бизнес-Парк «Крылатские Холмы», тел.: (495) 7778900; факс: (495) 7778901
www.glaxosmithkline.ru

gsk
GlaxoSmithKline

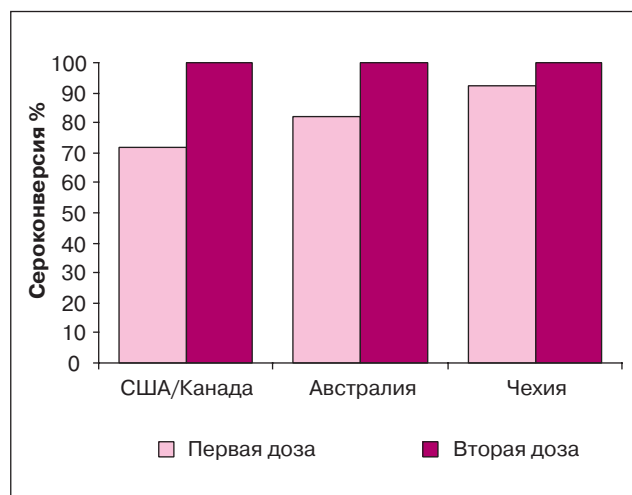
Таблица 4. Иммунный ответ на одну дозу Варилрикс в зависимости от возраста (здоровые лица) [50]

Возраст, лет	N	Сероконверсия, % (95%ДИ)	Средний геометрический титр антител (95% ДИ)
< 7	59	96,9 (88,3–99,6)	50,8 (38,6–66,9)
7–11	24	100 (85,8–100)	53,8 (32,9–88,1)
12–17	202	93,1 (88,6–96,1)	29,3 (24,6–35,1)
≥ 18	29	82,8 (64,2–94,2)	26,1 (16,9–40,4)

версии 79–100%, что ниже, чем у здоровых детей [42–45]. После введения второй дозы вакцины Варилрикс™ уровень сероконверсии возрастал до 100%. Вторая доза вакцины против ветряной оспы в соответствии с рекомендациями Консультативного совета по иммунизационным практикам (ACIP) должна назначаться у взрослых и подростков старше 13 лет [46] (рис. 13).

Вакцина Варилрикс™ может защитить от ветрянки или снизить тяжесть симптомов при назначении до 72–96 часов после контакта с вирусом. В исследовании, из 54 детей и подростков 79,6% привитых не заболели после прямого контакта с источниками инфекции [47]. Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое клиническое исследование для оценки эффективности вакцинации для постэкспозиционной профилактики. Было показано, что вакцина Варилрикс™ предотвратила 80% случаев клинически манифестной болезни у привитых детей [48]. **Таким образом, раннее (до 72 часов) введение вакцины против ветряной оспы — обоснованная стратегия предотвращения вспышек, а также возможный инструмент для работы в семейных очагах** [49].

Исследования длительности персистенции иммунитета после вакцинации штаммом Ока демонстрируют длительную, возможно пожизненную, защиту. Дети, получившие вакцину Варилрикс™ остаются серопозитивными, по меньшей мере, 7 лет после вакцинации. Долгосрочные исследования с другими вакцинами на основе штамма Ока показали сохранение клеточного и гуморального иммунитета в течение 20 лет после вакцинации (метод меченых флюорохромами антител к мембранным антигенам лимфоцитов или FAMA) [49–51].

Рис. 13. Уровень сероконверсии после 1 и 2-х доз Варилрикс™ у здоровых взрослых [52–55]

Вакцина Варилрикс™ по данным трех исследований продемонстрировала высокую профилактическую эффективность у детей с иммунодефицитом. При назначении вакцины Варилрикс™ через 12–23 месяцев после трансплантации костного мозга, дети оставались защищенными от ветряной оспы по меньшей мере на два года — ни у одного из них не развилась ветряная оспа или опоясывающий герпес в течение этого периода [52]. Детям, ожидающим пересадки печени или почки, вводили две дозы вакцины Варилрикс™, при этом высокий титр антител регистрировали 6 лет спустя, что демонстрирует длительность защиты [53]. Более того, при назначении двух доз вакцины Варилрикс™ 17 детям со злокачественными новообразованиями, 94% из них не заболели ветрянкой, и 100% не имели опоясывающего герпеса в течение 27 мес последующего периода наблюдения (один ребенок, заболевший ветряной оспой после вакцинации, не получил вторую дозу согласно протоколу исследования) [54].

У детей с atopическим дерматитом ветряная оспа может протекать более тяжело. В проспективном рандомизированном исследовании в параллельных группах в Германии показано, что вакцина Варилрикс™ была безопасна и эффективна при назначении 160 детям с atopическим дерматитом (в возрасте от 1 до 12 лет). Уровень сероконверсии через 8 нед после однократного введения вакцины Варилрикс™ составил > 94%, что является результатом, сравнимым с таковым у детей без atopического дерматита. Ни один из участников исследования не заболел ветряной оспой в течение 12 мес после вакцинации. Общая частота как местных (покраснение, отек, болезненность), так и системных (лихорадка, сыпь) нежелательных явлений составила 50,4%. Не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией.

В настоящий момент нет рекомендаций по вакцинации пациентов с atopическим дерматитом против ветряной оспы, в основном вследствие мнения, что вакцинация может привести к обострению основного заболевания. На самом деле, применение вакцины Варилрикс™ улучшило индекс SCORAD (оценка тяжести atopического дерматита, в баллах) у пациентов данной группы, показывая благоприятный эффект вакцинации на течение atopического дерматита [55].

Согласно заключению экспертов России, Беларуси, Казахстана и Украины [15], ВИЧ-позитивные дети 1–8 лет, с уровнем CD4+ лимфоцитов > 15% от возрастной нормы могут быть привиты против ветряной оспы. Ранее рекомендовалась вакцинация против ветряной оспы при уровне CD4+ лимфоцитов > 25% от возрастной нормы. Ограниченные клинические данные показали, что иммунизация против VZV эффективна и безопасна при уровне CD4+ лимфоцитов 15–24% от возрастной нормы. Рекомендуется двукратная вакцинация с интерва-

лом 3 мес под клиническим и лабораторным контролем. ВИЧ-позитивные пациенты старше 8 лет прививаются против ветряной оспы при уровне CD4+ лимфоцитов — 200 клеток/мкл двукратно с интервалом 3 мес. При этом иммуногенность и эффективность вакцинации у ВИЧ-позитивных пациентов старше 8 лет может быть ниже, чем у ВИЧ-позитивных детей 1–8 лет.

Согласно исследованию, проведенному Bekker и соавт., 60% исходно анти-VZV отрицательных детей со стабильной ВИЧ-инфекцией на стадии лечения выработали специфические антитела после введения двух доз Варилрикс, и у всех вакцинированных наблюдали специфический Т-клеточный ответ [56]. После вакцинации не было зафиксировано серьезных побочных эффектов или ветряной оспы прорыва. Маркеры прогрессии ВИЧ-инфекции и вирусная нагрузка были неизменными в течение нескольких недель после вакцинации, что указывает — вакцинация не влияла на течение ВИЧ-инфекции.

Как уже было отмечено, VZV может обусловить синдром врожденной ветряной оспы и неонатальную ветрянку. С целью профилактики данных состояний возможно применение двух подходов:

- Плановая вакцинация восприимчивых женщин детородного возраста вне беременности с рекомендацией использовать контрацептивы в течение 1–3 месяцев после прививки.
- Вакцинация семейного и медицинского окружения восприимчивой беременной.

Профиль и частоту опрашиваемых нежелательных явлений после введения вакцины Варилрикс™ у детей 9–36 месяцев изучали в рамках клинического рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 1576 детей [57]. В исследуемой группе (1372 детей) частота симптомов (покраснение, отек и боль в месте инъекции) была невысокой, а наблюдаемые эффекты слабовыраженными и быстро проходящими. Наиболее частой жалобой была гиперемия, наблюдавшаяся в 23% случаев, сопровождавшаяся болью в месте инъекции. Реактогенность вакцины Варилрикс™ у подростков и взрослых также была низкой. Местные симптомы — гиперемия, отек, болезненность в месте введения вакцины. Лихорадку регистрировали только у одного привитого; экзантему наблюдали менее чем у 5% привитых, в большинстве случаев сыпь не была связана с введением вакцины [57].

Таким образом, многолетний опыт использования вакцин для профилактики ветряной оспы, хороший профиль эффективности и безопасности, позволяет их рекомендовать для программ универсальной массовой вакцинации.

В настоящее время в Москве и Свердловской области уже реализуются региональные программы, направленные на борьбу с ветряной оспой. Программы финансируются из региональных бюджетов и направлены, в первую очередь, на снижение заболеваемости среди детей дошкольного и школьного возраста. «Это пилотный проект, который должен подтвердить данные фармакоэкономического исследования. Сейчас мы только пробуем внедрять программу профилактики ветряной оспы, но уже первые данные позволяют говорить о необходимости массового внедрения вакцины», — отметила глава Территориального управления Роспотребнадзора г. Москвы И.Н. Лыткина. «В Свердловской области прививка от ветряной оспы — второй проект, внедряемый дополнительно к Национальному календарю. Начиная с 2001 г., мы начали прививать население от гепатита А и добились снижения заболеваемости почти в 20 раз», — говорит заместитель руководителя Роспотребнадзора по Свердловской области В.В. Романенко. «Данные прошлых периодов и опыт наших специалистов позволяют говорить нам о том, что и в этот раз мы добьемся серьезных результатов».

Внедрение новых вакцин в Национальный календарь профилактических прививок — это не только возможность защиты от жизнеугрожающих и инвалидизирующих заболеваний, но и значительная экономия бюджетных ресурсов здравоохранения России. Вакцинопрофилактика уже давно является одним из наиболее действенных инструментов социальной и экономической политики.

Прошедшие мастер-классы позволили еще раз обратить внимание ведущих специалистов России и стран СНГ в области вакцинопрофилактики на проблему гепатита А и ветряной оспы. Продолжение инициативы состоит в предстоящем обсуждении возможностей вакцинопрофилактики заболеваний детского возраста, обусловленных такими возбудителями, как *Haemophilus influenzae* тип b, *Streptococcus pneumoniae*, ротавирусной инфекции, а также поднять проблему заболеваемости коклюшем в России и необходимости внедрения второй ревакцинирующей дозы против коклюша.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты. — М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2009. Справочник / Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2009.
3. Онищенко Г.Г. О состоянии заболеваемости населения вирусным гепатитом А и мерах по ее снижению. Постановление № 10 от 16.12.2004 // Инфекционные болезни. — 2005. — № 3. — С. 79–80.
4. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Ковалев О.Б. Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 3. — С. 6–11.
5. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003.
6. Доступно на http://www.cdc.gov/Ncidod/diseases/hepatitis/resource/PDFs/hep_surveillance_61.pdf [Accessed 17 July 2007].
7. Доступно на <http://www.itar-tass.com/level2.html?NewsID=14161219>.
8. World Health Organization // Wkly Epidemiol. Rec. — 2000. — V. 5. — P. 38–44.
9. Armstrong G.L., Bell B. Hepatitis A virus infections in the US: model-based estimates and implications for childhood immunization // Pediatrics. — 2002. — V. 109. — P. 839–845.
10. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory committee on Immunization practices // MMWR. — 1999. — V. 48. — P. 1–37.
11. Zhou F. et al. Impact of hepatitis A vaccination on health care utilization in the United States 1996–2004 // Vaccine. — 2007. — V. 25. — P. 3581–3587.

12. Dagan R., Levental A., Anis E. et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers // *JAMA*. — 2005. — V. 294, № 2. — P. 202–210.
13. Dagan Ron, Shouval Daniel из выступления на глобальной конференции по гепатиту А в Майями, 30.06.2007–01.12.2007.
14. Dubos F., Grandbastien B., Hue V. et al. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era // *Epidemiol Infect.* — 2007. — V. 135. — P. 131–138.
15. Sengupta N., Booy R., Schmitt H.J. et al. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — V. 167. — P. 47–55.
16. Liese J.G., Grote V., Rosenfeld E. et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008. — V. 27. — P. 119–124.
17. Theodoridou M., Laina I., Hadjichristodoulou C. et al. Varicella-related complications and hospitalisations in a tertiary pediatric medical center before vaccine introduction // *Eur. J. Pediatr.* — 2006. — V. 165. — P. 273–274.
18. Bonsignori F., Chiappini E., Frenos S. et al. Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population // *Infection*. — 2007. — V. 35. — P. 444–450.
19. Melker H., Berbers G., Hahne S. et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination // *Vaccine*. — 2006. — V. 24. — P. 3946–3952.
20. Gil A., San-Martin M., Carrasco P. et al. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain // *Vaccine*. — 2004. — V. 22. — P. 3947–3951.
21. Bonhoeffer J., Baer G., Muehleisen B. et al. Prospective surveillance of hospitalizations associated with varicella zoster virus infections in children and adolescents in Switzerland. 22nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. — May, 2004.
22. Cameron J.C., Allan G., Johnston F. et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland // *Arch. Dis. Child*. — 2007. — V. 92. — P. 1062–1066.
23. Weller T.H., Stoddard M.B. Intracellular inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid // *J. Immunol.* — 1952. — V. 68. — P. 311–319.
24. Kreth H.W., Lee B.W., Kosuwon P. Sixteen Years of Global Experience with the First Refrigerator-Stable Varicella Vaccine (Varilrix) // *Biodrugs*. — 2008. — V. 22, № 6. — P. 387–402.
25. Баранов А.А., Балашов Д.Н., Горелов А.В. и др. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 6–14.
26. ACIP. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. — 1999. — V. 48. — P. 1–5.
27. Quian D.J., Romero C., Dall Orso P. et al. Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de varicela en Montevideo, Uruguay // *Arch. Periatr. Urug.* — 2003. — V. 74. — P. 259–267.
28. Доступно на http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/ScheduleSelect.cfm [Accessed 2008 Feb 19].
29. Cirimina S., Pinella V., Lacono F. Coverage survey of the Sicilian population following the introduction of universal mass vaccination. 22nd annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). — May, 2004.
30. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut // *Epidemiologisches Bulletin*. — 2004. — V. 30. — P. 235–250.
31. Доступно на <http://203.65.72.83/En/di/ShowPublication.ASP?RecNo=480#Varicella> [Accessed March 2006].
32. National Advisory Committee on Immunization update on varicella // *Can Commun Dis. Rep.* — 2004. — V. 30. — P. 1–26.
33. Macartney K.K., Beutels P., McIntyre P. et al. Varicella vaccination in Australia // *J. Paediatr. Child. Health*. — 2005. — V. 41. — P. 544–552.
34. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2007. — V. 56, № 4. — P. 1–40.
35. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States 1995–2000 // *JAMA*. — 2002. — V. 287, № 5. — P. 606–611.
36. Coudeville L., Brunot A., Szucs T.D. et al. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany // *Value Health*. — 2005. — V. 8, № 3. — P. 209–222.
37. Getsios D., Caro J.J., Caro G. et al. Instituting a routine varicella vaccination program in Canada: an economic evaluation // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002. — V. 21, № 6. — P. 542–547.
38. Zhou F., Harpaz R., Jumaan A.O. et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization // *JAMA*. — 2005. — V. 294. — P. 797–802.
39. Nguyen H.Q., Jumaan A.O., Seward J.F. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352. — P. 450–458.
40. Доступно на <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm#tab1>.
41. Passwell J.H., Hemo B., Levi Y. et al. Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23. — P. 221–226.
42. Insinga R.P., Itzler R.F., Pellissier J.M. et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database // *J. Gen. Intern. Med.* — 2005. — V. 20. — P. 748–753.
43. Jumaan A.O., Yu O., Jackson L.A. et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella 1992–2002 // *J. Infect. Dis.* — 2005. — V. 191. — P. 2002–2007.
44. Mullooly J.P., Riedlinger K., Chun C. et al. Incidence of herpes zoster 1997–2002 // *Epidemiol Infect.* — 2005. — V. 133. — P. 245–253.
45. Marin M., Guris D., Chaves S.S. et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR Recomm. Rep.* — 2007. — V. 56. — P. 1–40.
46. Chaves S.S., Gargiullo P., Zhang J.X. et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356. — P. 1121–1129.
47. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States 1995–2000 // *JAMA*. — 2002. — V. 287. — P. 606–611.
48. Sosa L.E., Hadler J.L. Epidemiology of varicella in Connecticut 2001–2005 // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 197, Suppl. 2. — P. 90–93.
49. Guris D., Jumaan A.O., Mascola L. et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites — United States 1995–2005 // *J. Infect. Dis.* — 2008. — V. 197, Suppl. 2. — P. 71–75.
50. Kreth H.W., Lee B.W., Kosuwon P. Sixteen Years of Global Experience with the First Refrigerator-Stable Varicella Vaccine (Varilrix) // *Biodrugs*. — 2008. — V. 22, № 6. — P. 387–402.
51. Meurice F., De Bouver J.L., Vandevoorde D. et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children // *J. Infect. Dis.* — 1996. — V. 174, Suppl. 3. — P. 324–329.
52. Burgess M.A., Cossart Y.E., Wilkins T.D. et al. Varicella vaccination of health-care workers // *Vaccine*. — 1999. — V. 17. — P. 765–769.
53. Prikazsky V., Plesnik V., Petvaldska L. et al. One and two dose varicella vaccine studies in healthy adolescents aged 13–17 years. 1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases. — December, 1996.
54. Wasi C., Kosuwon P., Sutra S. et al. Immunogenicity and reactogenicity of one or two doses of varicella in healthy non-immune adolescents and adults. 2nd World Congress of Paediatric Infectious Diseases. November, 1999.
55. La Russa P., Steinberg S., Gershon A. Vaccination of susceptible adults with a one versus two-dose regimen of an investigational live attenuated varicella vaccine. 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. — September, 1997.
56. Kosuwon P., Wasi C., Sutra S. et al. Flexibility in the administration schedule of varicella vaccination in healthy adolescents and young adults // *Asian. Pac. J. Immunol.* — 2002. — 20, № 4. — P. 241–245.
57. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR*. — 1996. — V. 45. — P. 8–9.

Е.Ф. Лукушкина

Нижегородская государственная медицинская академия

Пневмококковые инфекции как современная угроза здоровью детей раннего возраста: перспективы вакцинопрофилактики

Контактная информация:

Лукушкина Елена Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: 8 (8312) 62-64-66, e-mail: lukushkina@pochta.ru

Статья поступила: 23.03.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Широкая распространенность носительства пневмококковой инфекции, устойчивость к защитным силам организма и легкость формирования антибиотикорезистентности делают пневмококк особо значимым патогеном. Пневмококковые инфекции представляют серьезную угрозу для детского населения — около 1 млн детей ежегодно умирает от пневмококковых инфекций. Новая технология производства вакцин путем конъюгации белка к полисахариду открыла возможность эффективной иммунизации от пневмококковой инфекции, обеспечивая как немедленную защиту, так и создание иммунологической памяти. Доказательства безопасности применения конъюгированной пневмококковой вакцины получены в ходе большого количества исследований, проведенных как в США, так и в Европе. Плановая иммунизация детей позволяет получать существенный медико-социальный, а следовательно, и экономический эффект путем снижения заболеваемости как среди детей, так и среди взрослых.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7), дети.

В 1986 г., спустя 100 лет после открытия пневмококка, летальность от пневмококковых инфекций превосходила число фатальных исходов при всех остальных бактериальных инфекциях, вместе взятых [1]. Однако, в связи с успехами антибактериальной терапии и недостатками бактериологического мониторинга пневмококковых

инфекций отношение к пневмококковым заболеваниям как к смертельно опасной патологии у современных врачей значительно притупилось.

Пневмококк — особый возбудитель. Впервые пневмококк обнаружил Л. Пастер у больных бешенством, заподозрив причастность найденного возбудителя к

21

E.F. Lukushkina

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Pneumococcal infections as modern threat to health of early age children: vaccination prospects

Wide spread of pneumococcal carriage, resistance to human organism defenses and ease of developing antibiotic resistance makes pneumococcus an extremely significant pathogen. Pneumococcal infections pose a serious threat to children's population — approximately 1 million children die of pneumococcal infections annually. The new technology for producing vaccines through conjugation of proteins to polysaccharide has opened up a possibility of effective immunization against pneumococcal infection, providing immediate protection and creating immunological memory. Evidence of safety of applying conjugated pneumococcal vaccine was obtained through extensive research conducted both in the USA and Europe. Scheduled immunization of children provides significant medical and social, and therefore, an economic benefit by reducing the morbidity rate both in children and in adults.

Key words: pneumococcal infection, vaccination, pneumococcal conjugated 7-valent vaccine, children.

данной болезни. В 1886 г. Френкель и Вексельбаум выделили микроорганизм у больных крупозной пневмонией, после чего на протяжении длительного времени существовало представление о пневмококке как о единственном возбудителе пневмонии.

Клетки пневмококка имеют овальную форму, чаще располагаются парами, окруженными толстой полисахаридной капсулой, которая надежно защищает микроб от действия фагоцитов и комплемента. Полисахаридная капсула является основным фактором вирулентности пневмококка. Обладая способностью изменять строение мембраны, пневмококк быстро приобретает антибиотикорезистентность. Известно более 90 серотипов пневмококка, отличающихся по патогенности и вирулентности, из них лишь чуть больше 20 являются наиболее частыми возбудителями пневмококковых инфекций у человека.

Достаточно часто пневмококк является обычным «обитателем» носоглотки и верхних дыхательных путей практически здоровых людей, в том числе детей [1].

Таким образом, широкая распространенность носительства, устойчивость в противостоянии защитным силам организма и легкость формирования антибиотикорезистентности делает пневмококк особо значимым патогеном.

Чем опасна пневмококковая инфекция? Среди пневмококковых инфекций принято выделять 2 группы: первая — инвазивные, наиболее опасные, угрожающие жизни и здоровью (менингит, сепсис или бактериемия и пневмония с бактериемией). Вторая группа пневмококковых инфекций (неинвазивных) объединяет пневмонию без бактериемии, риносинусит и острый средний отит.

Подсчитано, что ежегодно, преимущественно в развивающихся странах, умирает от пневмококковых инфекций около 1 млн детей [2–4]. Однако, проблема пневмококковой инфекции существует и в экономически стабильных регионах.

По мере введения иммунизации против гемофильной палочки типа b пневмококковый менингит занял лидирующую позицию в этиологии менингитов у детей раннего возраста в США, а также в Великобритании и других странах Европы. Пневмококковый менингит отличается особой тяжестью течения: из 6 заболевших детей 1 ребенок умирает. Примерно у половины пациентов после перенесенного пневмококкового менингита остаются стойкие нарушения в виде очаговых поражений головного мозга, эпилепсии и глухоты [5].

Пневмококковая пневмония по-прежнему остается опасным заболеванием у детей в возрасте до 2 лет жизни. Пневмококк вызывает наибольшее число летальных исходов при данной патологии. Установлено, что в Великобритании 1 из 200 детей в первые 5 лет жизни госпитализируется по поводу пневмококковой пневмонии [6].

По данным Федеральной службы государственной статистики России, в структуре первичной заболеваемости детей 0–14 лет в течение многих лет подряд лидирующие позиции (59% в 2007 г.) занимают болезни органов дыхания. В структуре младенческой смертности эта патология стоит на третьем месте — 7% в 2007 г., и из них 74,3% (818 случаев из 1101) составляют пневмонии [7].

К сожалению, этиологическая расшифровка пневмоний в России проводится не всегда, поэтому точно оценить, сколько из вышеуказанных случаев заболеваемости приходится на долю пневмококка, достаточно сложно. Однако, даже если предположить, что пневмококковая инфекция является причиной всего лишь 5% респираторных инфекций, то общее число эпизодов составит более 1 млн в год.

Принято считать, что риносинуситы и средние отиты не относятся к опасным патологическим состояниям. Вместе с тем следует принимать во внимание, что острые респираторные инфекции ложатся тяжелым бременем на организм практически каждого человека, независимо от возраста. Подсчитано, что к 70 годам человек переносит порядка 200–300 эпизодов острых респираторных инфекций, общая продолжительность которых достигает 1–2 лет [8]. Имеются данные, согласно которым примерно 1% случаев инвалидности обусловлен респираторными инфекциями [9].

До половины всех случаев острого среднего отита (28–55%) имеют пневмококковую этиологию. Частота инфекций среднего уха такова, что практически все дети в возрасте до 3 лет имеют в анамнезе эпизод отита [6, 10]. При этом средний отит пневмококковой этиологии может приобретать хроническое рецидивирующее течение с последующим снижением слуха и когнитивных функций [10]. Таким образом, не только инвазивные, но и неинвазивные пневмококковые инфекции представляют серьезную угрозу для здоровья детей.

Эффективность пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины. Впервые вакцинация против пневмококковой инфекции была проведена в 1911 г.

В настоящее время применяются 2 разновидности пневмококковых вакцин: полисахаридная и конъюгированная.

Полисахаридная вакцина обеспечивает достаточно хорошую защиту от пневмококковой инфекции детей старше 2 лет и взрослых. Однако эта вакцина не формирует иммунологической памяти и не может использоваться у детей наиболее уязвимого возрастного периода — младше 2 лет.

Новая технология производства вакцин путем конъюгации белка к полисахариду открыла возможность эффективной иммунизации детей первых 2 лет жизни, обеспечивая как немедленную защиту, так и создание иммунологической памяти. Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7) содержит капсулярные полисахариды 7 наиболее этиологически значимых серотипов пневмококка (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), соединенных с белком-носителем обезвреженного дифтерийного токсина CRM₁₉₇. Такой набор серотипов пневмококка в 7-валентной вакцине позволяет предотвратить более 80% инвазивных пневмококковых инфекций.

В настоящее время пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина включена в национальные программы иммунизации в 36 странах. Наибольший опыт накоплен в США, где ПКВ7 введена в программу плановой универсальной вакцинации еще в 2000 г.

Обобщая многочисленные публикации, отражающие эффект применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины, можно выделить наиболее существенные результаты:

- 1) вакцинация ПКВ7 позволяет предотвратить менингит, бактериемию, пневмонию, вызванные серотипами пневмококка, входящими в состав вакцины [2–6, 11];
- 2) кроме снижения числа инвазивных пневмококковых инфекций, вакцинация ПКВ7 уменьшает число эпизодов острого среднего отита [10, 11];
- 3) отмечается снижение частоты пневмококковых инфекций не только среди вакцинированных, но также среди всего населения в связи с уменьшением носительства пневмококка и созданием коллективного иммунитета [11];

УНИКАЛЬНЫЙ МИРОВОЙ ОПЫТ ВДУШАЕТ УВЕРЕННОСТЬ

Документально подтвержденная эффективность вакцины против пневмококковой инфекции



Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная
ДОВЕРЯ ОПЫТУ



Пожалуйста, смотрите
инструкцию к препарату.

*Торговая марка

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

- 4) учитывая снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями и соответствующего снижения потребности в антибактериальной терапии, отмечено уменьшение распространенности антибиотикорезистентных штаммов пневмококка [12];

- 5) вакцинация против пневмококковой инфекции способствует повышению резистентности в отношении гриппа и других респираторных вирусных инфекций.

В Великобритании при анализе заболеваемости гипотетической группы детей, рожденных за какой-либо определенный год, ожидается возможность предотвращения в период первых 10 лет их жизни:

- не менее 350 случаев пневмококкового менингита;
- не менее 320 случаев пневмококковой септицемии;
- не менее 6500 случаев пневмококковой пневмонии;
- не менее 29 случаев смерти детей;
- около 50 тыс. случаев неинвазивных пневмококковых инфекций, таких как средний отит и синусит.

Ожидаемый эффект в отношении взрослых предполагает возможность предотвратить:

- 69 случаев пневмококкового менингита и септицемии;
- 1791 случай госпитализации по поводу пневмококковой пневмонии;
- 1141 случай смерти.

Таким образом, плановая иммунизация детей позволяет получать существенный медико-социальный, а следовательно, и экономический эффект путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями как среди детей, так и среди взрослых.

Безопасность пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины. Плановой иммунизации детей в США предшествовало рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, охватившее 38 тыс. детей. Вакцина назначалась детям в возрасте 2, 4 и 6 мес; бустерная доза (ревакцинация) — в возрасте от 12 до 15 мес. Для введения ребенку пневмококковой

или менингококковой конъюгированных вакцин была проведена рандомизация. Одновременно велась плановая вакцинация детей согласно календарю. Результаты проведенного исследования свидетельствовали о безопасности 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины [13].

Доказательства безопасности применения конъюгированной пневмококковой вакцины получены и в ходе других исследований, проведенных как в США, так и в Европе [13–15].

В Великобритании в рандомизированном контролируемом исследовании, охватившем 368 младенцев, оценивалась безопасность 7-валентной конъюгированной вакцины как при раздельном применении, так и при комбинации с вакцинацией против гемофильной палочки типа b. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности как раздельной, так и комбинированной вакцинации [15].

Наряду с вакцинацией здоровых детей изучалась безопасность вакцинации детей с различными отклонениями в состоянии здоровья: ВИЧ-инфицированных [3, 16], пациентов с серповидно-клеточной анемией [3, 17], маловесных и недоношенных младенцев [3]. Все исследования подтвердили хорошую иммуногенность и безопасность вакцинации ПКВ7, в связи с чем большинство экспертов рекомендуют ее применение с целью профилактики пневмококковой инфекции у детей младше 2 лет как самостоятельно, так и в комбинации с вакцинацией от Hib-инфекции и другими вакцинами.

Таким образом, пневмококковая инфекция представляет собой серьезную опасность для жизни и здоровья наиболее уязвимых групп населения — детей в возрасте до 2 лет и людей пожилого возраста (старше 65 лет).

Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина, являясь эффективной и безопасной, открывает реальный путь к снижению числа пневмококковых инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. — Н. Новгород: НГМА, 2006. — 520 с.
2. Распространенность пневмококковой инфекции в странах Западной Европы. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 2. — С. 51–53.
3. Ghaffar F. The safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine // Expert Opin. Drug Saf. — 2005. — V. 4, № 4. — P. 631–636.
4. World Health Organization. Program for the control of acute respiratory infections. Pneumococcal conjugate vaccines. Report of a meeting. Geneva. Switzerland Nov. 15–17. 1994. WHO/ARJ 94/34.
5. Baraff L.J., Schriger D.L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993. — № 12. — P. 380–394.
6. Djuretic T., Ryan M.J., Miller F. et al. Hospital admissions in children due to pneumococcal pneumonia in England // J. Infect. — 1998. — № 37. — P. 54–58.
7. Сайт Федеральной службы государственной статистики РФ www.gks.ru/free_doc/2008/zdrav/833.htm www.gks.ru/bgd/regl/B08_16/lssWWW.exe/Stg/html1/06-17.htm.
8. Chris D.M. Understanding the global burden of acute respiratory infections // Annals Nestle. — 2000. — V. 58. — P. 41–48.
9. Murray C.J., Lopez G.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020. Global Burden of Disease Study.
10. Eskola J. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media // NEJM. — 2001. — V. 344, № 6. — P. 403–409.
11. McIntosh E.D. et al. Cost burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost effectiveness of prevention using a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine // Vaccine. — 2003. — № 21. — P. 2564–2572.
12. Harharth S. Outpatient Antibiotic Use and Prevalence of Antibiotic Resistant Pneumococci in France and Germany: A Sociocultural Perspective // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8, № 12. — P. 1460–1467.
13. Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000. — № 19. — P. 187–195.
14. O'Brien K.L., Moulton L.H., Raymond R. et al. Safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in American Indian children // Lancet. — 2003. — V. 362. — P. 355–361.
15. Choo S., Seymour L. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in United Kingdom infants // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000. — № 19. — P. 854–862.
16. Farley J.J., King J.C. et al. Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection // J. Pediatr. — 1994. — V. 124. — P. 853–858.
17. O'Brien K.L., Swift A.J., Winkelstein A.J. et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 among infants with sickle cell disease // Pediatrics. — 2000. — V. 106. — P. 965–972.

А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова

ООО «Фармацевтическая компания «ПЕТРОВАКС», Москва

Современная вакцина от гриппа в национальном календаре профилактических прививок для детей

Контактная информация:

Пучкова Наталья Григорьевна, ООО «Фармацевтическая компания «ПЕТРОВАКС»

Адрес: 117587, Москва, ул. Днепропетровская, д. 2, тел.: (495) 984-27-53

Статья поступила: 09.06.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

В России в 2009 г. в рамках Национального календаря профилактических прививок и программы «Здоровье» для вакцинации детских контингентов против гриппа будет применяться вакцина «Гриппол плюс» (ЛСР-006981/08-010908). Это тривалентная инактивированная полимер-субъединичная гриппозная вакцина, не содержащая консерванта, выпускается в удобной упаковке — готовой к применению шприц-дозе. Препарат производится на новом современном предприятии в соответствии с международными стандартами качества. Показатели иммунологической эффективности вакцины соответствуют всем требованиям Всемирной организации здравоохранения и национальным критериям, предъявляемым к современным гриппозным вакцинам, для всех трех вакцинных штаммов. Вакцина хорошо переносится привитыми и является мало реактогенной. Результаты клинико-эпидемиологических наблюдений в сезоне 2008–2009 гг., проведенных с участием детей в возрасте от 3 до 17 лет, демонстрируют высокую эффективность и безопасность вакцины. Вакцина рекомендована специалистами для ежегодной массовой вакцинации детских контингентов.

Ключевые слова: грипп, вакцинация, дети.

С 2008 г. вакцина «Гриппол плюс» (ЛСР-006981/08-010908) производится на новом современном предприятии в соответствии с международными стандартами качества. Препарат не содержит консерванта, выпускается в удобной форме — шприц-доза, и в нынешнем сезоне

будет использоваться в рамках национального проекта «Здоровье» для вакцинации детей. Цель данной публикации — дать характеристику этой вакцине с позиций общей стратегии вакцинопрофилактики гриппа, а также реализации задач разработки современных гриппозных вакцин.

25

A.V. Nekrasov, N.G. Puchkova

ООО FC PETROVAX, Moscow

The modern anti-flu vaccine in the National Immunization Schedule for children

Grippol plus (LSR-006981/08-010908) is an influenza vaccine that will be applied in Russia in season 2009/2010 for children populations in the frames of National Immunization Schedule and «Zdorovie» Program. Influenza trivalent inactivated polymer-subunit vaccine is free from the preservative and is manufactured in comfortable package pre-filled ready-to-use syringes. The preparation is manufactured on the new production site in accordance with international quality standards (GMP). Immunological efficacy indexes for all three vaccine influenza virus strains comply with all three CPMP requirements for modern influenza vaccines. Vaccine is well tolerated by vaccinees and is low reactogenic. The results of clinical-epidemiological observations conducted in the season 2008–2009 with children of 3–17 years old show high vaccine efficacy and safety. Vaccine is recommended by specialists for children population annual immunoprophylaxis.

Key words: influenza, vaccination, children.

Положения ВОЗ о ежегодной вакцинации от гриппа

Наиболее эффективным, научно обоснованным и экономически оправданным методом профилактики большинства инфекционных болезней является вакцинация. В рамках глобальной международной программы по борьбе с инфекционными болезнями национальные календари профилактических прививок расширяются с включением новых нозологий и новых контингентов, подлежащих вакцинации в рамках государственных программ.

Позиция Всемирной организации здравоохранения относительно стратегии борьбы с инфекционными болезнями регулярно публикуется в официальном издании ВОЗ «WHO position paper». В документе, посвященном гриппу [1], суммированы основные положения генеральной стратегии и заключения экспертов ВОЗ. Согласно данному документу, целью ежегодной вакцинации от гриппа как массового мероприятия является снижение заболеваемости, особенно тяжелыми формами гриппа, уменьшение риска серьезных осложнений, а также ограничение циркуляции вируса в человеческой популяции. Эпидемиологические наблюдения показывают, что ежегодные эпидемии гриппа начинаются именно с увеличения заболеваемости среди детей дошкольного и младшего школьного возрастов. По данным российских специалистов, уровень заболеваемости среди детей в возрасте до 2 лет составляет около 38%, среди детей 3–6 лет превышает 40%, среди школьников — до 20% [2]. Следует учесть, что риск тяжелого течения гриппа значительно выше у детей в возрасте до 2-х лет и у детей с хронической патологией, кроме того, в возрастной группе до 2 лет отмечается и более высокая частота летальных исходов.

Антивирусные препараты, в частности, ингибиторы М2 белка и ингибиторы нейраминидазы признаны эффективными, однако они не защищают популяцию, считаются средствами индивидуальной защиты. Результаты вирусологического мониторинга, проводимого ВОЗ по всему земному шару, показывают, что за последние годы с увеличением применения противовирусных препаратов в период сезонных эпидемий резко возросла способность вируса становиться резистентным к осельтамивиру и амантадину (за счет стабильной мутации H274Y для штаммов H1N1 и S31N для штаммов H3N2) [3]. По данным ГУ НИИ гриппа РАМН, доля вирусов H1N1, устойчивых к осельтамивиру — более 90%, к ремантадину — более 40% [2]. Растущая резистентность вирусов, высокая стоимость препаратов, широкий круг побочных эффектов, наличие противопоказаний и ограничений, а также ограниченная доступность противовирусных средств при массовых вспышках делают еще более значимой роль вакцинации как основной превентивной меры против гриппа.

Современные научные достижения, новые технологии и улучшение условий производства вакцин позволяют выпускать более эффективные и более безопасные вакцинные препараты, чем 20–30 лет назад, что особенно актуально в отношении детских контингентов.

Накопленный опыт эффективности вакцинации против гриппа весьма убедителен; экспертами ВОЗ сформулированы рекомендации по увеличению охвата прививками до 60% к 2010 г. и до 95% к 2016 г. Вакцинация детей от гриппа уже много лет входит в националь-

ные календари США и большинства европейских стран. С 2006 г. в России в рамках Национального календаря осуществляется бесплатная вакцинация против гриппа детей, посещающих дошкольные учреждения, учащихся 1–11 классов. Кроме того, иммунизация студентов высших и средних профессиональных учебных заведений, взрослых, работающих по отдельным профессиям и должностям (медицинские и образовательные учреждения, транспорт, коммунальная сфера и т. д.), лиц старше 60 лет так же, как правило, входит в ежегодную программу массовой вакцинации [4].

Безопасность вакцинации

Все инактивированные вакцины характеризуются хорошей переносимостью, о чем свидетельствует обширный опыт их применения во многих странах на протяжении более чем 40 лет. Сравнительный анализ инактивированных вакцин, рекомендованных для массовой вакцинации (цельновирионных, расщепленных, субъединичных, виросомальных), показывает сопоставимую эффективность, но различие обнаруживается в реактогенности.

Безопасность вакцин обуславливают такие факторы, как степень очистки вирусного материала, технология производства, которая позволяет снизить количество примесей и исключить из производственного процесса использование консерванта. Мета-анализ 23 клинических исследований показал, что субъединичные вакцины, имеющие в составе поверхностные протективные белки [5], характеризуются меньшей частотой местных и системных реакций по сравнению со сплит- и цельновирионными вакцинами. Снижение содержания вирусных белков также является одним из способов повышения профиля безопасности вакцин, особенно для иммунокомпromетированных контингентов.

По признанию специалистов, гриппозные вакцины относятся к наиболее безопасным. Поствакцинальные осложнения, которые требуют специального расследования комиссией, бывают крайне редко. В каждом случае делается заключение о возможной связи конкретного нежелательного явления с вакцинацией.

Учитывая, что, как правило, вакцинация от гриппа проводится в осенний период, не исключена возможность развития интеркуррентных болезней. Важно понимать, что заболевание острыми респираторными инфекциями **после** прививки не означает **вследствие** прививки: инактивированные вакцины, не содержащие вируса как такового, не имитируют «болезнь в легкой форме». Общие или местные реакции, обычно слабой или умеренной степени выраженности являются отражением вакцинального процесса, что не влияет на эффективность вакцинации и не вызывает дискомфорта у привитых. Среди местных реакций отмечают болезненность в месте инъекции, небольшую гиперемию, припухлость; среди общих реакций у некоторых лиц допустимы транзиторные системные реакции (кратковременное повышение температуры, недомогание, миалгия), которые также быстро проходят и не требуют вмешательства врача. Число привитых, у которых возможны реакции, различается для вакцинных препаратов разных поколений, однако в среднем составляет 15–50% [5].

Критерии оценки эффективности вакцинации

Объективными критериями эффективности вакцинного препарата являются показатели иммуногенности и эпидемиологической эффективности. При оценке иммуногенности вакцины следует учитывать такие факторы, как вирулентность сезонного штамма, его иммуногенные характеристики, иммунный статус и физиологические характеристики прививаемых контингентов. Чтобы стандартизовать требования к эффективности вакцин, экспертами ВОЗ были сформулированы 3 критерия оценки иммунного ответа, характеризующие интенсивность образования антител против гемагглюнина, основного протективного антигена [6]:

- уровень сероконверсий (увеличение титра антител к ГА не менее, чем в 4 раза): > 40% для лиц в возрасте от 18 до 60 лет (> 30% для лиц в возрасте старше 60 лет);
- уровень серопротекций (число лиц с защитным титром ≥ 40): > 70% для лиц в возрасте от 18 до 60 лет (> 60% для лиц в возрасте старше 60 лет);
- кратность нарастания титра антител после вакцинации: > 2,5 у лиц в возрасте от 18 до 60 лет (> 2 у лиц в возрасте старше 60 лет).

Этим же требованиям должны соответствовать вакцины, зарегистрированные в Российской Федерации [7].

Ежегодно первые три производственные серии в обязательном порядке проходят контроль на иммуногенность у людей. Вакцина признается эффективной только в том случае, если соблюдается, по крайней мере, один из трех перечисленных критериев.

Оценка эпидемиологической эффективности предусматривает сбор информации об уровне заболеваемости, проявлениях эпидемического процесса во времени, а также длительности и тяжести течения соответствующего инфекционного заболевания у привитых и непривитых. Предусматривается определение индекса эффективности, коэффициента (показателя) защищенности, коэффициента тяжести клинического течения болезни [8].

При анализе эффективности вакцинации против гриппа — инфекции, известной своими осложнениями, специалисты оценивают снижение риска заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой систем, обострений имеющихся хронических болезней в течение двух месяцев после эпидемии. В качестве примера можно привести результаты недавних исследований итальянских специалистов. Согласно их данным, в течение эпидемической зоны число случаев острого воспаления среднего уха у 12–48-месячных вакцинированных детей было ниже на 33,8% по сравнению с невакцинированными [9].

Гриппол[®] плюс

Вакцина национального календаря профилактических прививок для детей

**Группа Компаний
ПЕТРОВАКС**
ПРЕПАРАТЫ БУДУЩЕГО – СЕГОДНЯ

- + Гриппозная вакцина последнего поколения без консервантов
- + Содержит только высокоочищенные антигены актуальных штаммов вируса гриппа и иммунопотенциатор Полиоксидоний
- + Соответствует международным требованиям по эффективности, безопасности и качеству
- + Производится по мировым стандартам GMP (Good Manufacturing Practice)
- + Индивидуальная шприц-доза
Специальная астратматическая игла для безболезненной вакцинации

**Высокоэффективная и безопасная
защита от гриппа**



Телефон горячей линии: (495) 768-81-50
www.petrovax.ru



Основные направления совершенствования противогриппозных вакцин

Определяющим фактором при разработке новых вакцинных препаратов является сочетание высокой эффективности и безопасности. Задачи и стратегии путей совершенствования гриппозных вакцин разрабатывались экспертными комитетами в течение ряда лет и наиболее полно изложены в официальном документе [10].

В настоящее время уже существуют новые разработки, отвечающие рекомендациям ВОЗ. Основной целью их создания является необходимость повышения эффективности вакцинации контингента людей со слабой иммунной системой (дети раннего младшего возраста и пожилые). Для ее достижения применяется следующее: добавление адъюванта, усиливающего иммунный ответ (например, Полиоксидония в отечественных субъединичных гриппозных вакцинах, либо MF59 в вакцинах компании Новартис); «сборка» антигенов в четкие структуры (например, виросомы); изменение способа введения препарата (трансдермальное введение — новая разработка компании Санофи-Авентис). В ряде случаев такие высокотехнологичные препараты содержат минимальное количество вирусных белков, что способствует снижению антигенной нагрузки на организм без потери эффективности вакцины.

Современный стандарт вакцинации

Отечественная гриппозная инактивированная полимер-субъединичная вакцина без консерванта в готовой к применению шприц-дозе производства ООО ФК «ПЕТРОВАКС» является усовершенствованным аналогом одноименной полимер-субъединичной вакцины, которая с 1996 г. применяется в медицинской практике для вакцинации всех групп населения, включая детей с 6-ти месяцев, и в 2006 г. стала вакциной Национального календаря профилактических прививок [11, 12]. Вакцины имеют сходный состав и содержат сниженную, по сравнению с другими современными вакцинами, дозу вирусных антигенов (очищенные белки — гемагглютинин и нейраминидаза актуальных штаммов вируса гриппа) и иммуноадъювант Полиоксидоний.

Технология производства первой вакцины была подвергнута ряду усовершенствований, в результате которых новая вакцина получила следующие преимущества в отношении параметров безопасности и качества:

1. Антигены для новой вакцины производятся на современном европейском предприятии, имеющем сертификат GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика), из вируса, выращенного в куриных эмбрионах, не содержащих патогенной флоры.
2. Производство и розлив самой вакцины осуществляется на современном оборудовании в условиях «чистых помещений» на предприятии, спроектированном и построенном в соответствии с международными требованиями. Барьерная технология, ограничивающая доступ к продукту, автоматизированные линии розлива и упаковки, контроль на всех этапах производства позволяют гарантировать качество готового продукта.

3. Новая упаковка — заполненные, готовые к применению шприц-дозы с атравматическими иглами — позволила сделать инъекцию практически безболезненной, что немаловажно при вакцинации детей младшего возраста.

4. Впервые в России инактивированная гриппозная вакцина не содержит консерванта.

Возможность отказаться от добавления в состав вакцины консерванта заслуживает особого внимания. Элиминация, снижение дозировки либо замена ртуть-содержащего консерванта — тиомерсала (мертиолята) — в последние годы стала одной из приоритетных задач для производителей вакцин всего мира. Это растворимое соединение ртути более 70 лет входит в состав вакцин для предотвращения бактериальной, вирусной и грибковой контаминации препаратов. Однако, в последние годы в связи с возросшими требованиями к безопасности вакцин и совершенствованием технологических решений становится возможным выпускать вакцины без добавления тиомерсала [13].

Позиция ВОЗ и Европейского агентства по оценке медицинских продуктов (ЕМЕА) в отношении тиомерсал-содержащих вакцин такова: польза от вакцинации по предотвращению инфекционных заболеваний в любом случае существенно перевешивает риск развития побочных эффектов тиомерсала. ВОЗ были инициированы широкомасштабные исследования безопасности этого консерванта, по результатам которых сделано заключение об отсутствии очевидной связи развития серьезных неврологических реакций с введением тиомерсал-содержащих вакцин, однако риск реакций гиперчувствительности у детей не может быть исключен [14, 15]. ВОЗ и ЕМЕА рекомендуют отказаться от включения консерванта в состав вакцин, по крайней мере, для однократных форм выпуска для детей [16]. Данная мера будет способствовать повышению доверия педиатров и родителей к вакцинным препаратам и успеху вакцинопрофилактики как мероприятия в целом.

Правительствами ряда стран приняты и последовательно реализуются программы, согласно которым для Национальных календарей профилактических прививок, предназначенных детям, отдается предпочтение вакцинам, не содержащим консерванта. Особенно это актуально в отношении гриппозных вакцин, поскольку вакцинация против гриппа — единственная прививка календаря, которая проводится ежегодно. Теперь в распоряжении педиатров появилась свободная от тиомерсала отечественная инактивированная гриппозная вакцина в удобной готовой к применению упаковке — шприц-дозе.

По завершении программы доклинических испытаний проведены все необходимые этапы клинических исследований, организованных в соответствии с существующими национальными и международными требованиями надлежащей клинической практики GCP. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что усовершенствованная вакцина полностью соответствует всем требованиям Всемирной организации здравоохранения по иммуногенности и безопасности и национальным критериям [17, 18].

Клиническим наблюдениям с участием детей различного возраста посвящена отдельная статья. В рамках данной публикации отметим, что все дети хорошо переносят вакцинацию, ни у одного привитого ребенка не развилось сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений. По мнению специалистов ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург), проводивших эти исследования, вакцина является мало реактогенной и высоко безопасной, что позволяет рекомендовать ее для широкого применения в детской практике.

Профилактическую эффективность оценивали в двух регионах Российской Федерации (в Подольском районе Московской области и в Санкт-Петербурге). Наблюдения, включающие несколько тысяч детей, проводились в организованных детских коллективах в период предсезонного и сезонного подъема заболеваемости гриппом и острыми респираторными болезнями (сезон 2008–2009). Оценка заболеваемости, проводимая в течение эпиде-

зона в коллективах с различной иммунной прослойкой, продемонстрировала хорошие показатели профилактической эффективности вакцины как в отношении гриппа, так и всего комплекса ОРВИ.

Новая субъединичная гриппозная вакцина без консерванта рекомендована для вакцинации детей от трех лет, взрослых без ограничения возраста, лиц с хроническими болезнями. Развитие иммунного ответа происходит быстро; защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8–12 дней и не вызывает перенапряжения иммунной системы, что позволяет продлевать сроки вакцинации вплоть до начала подъема заболеваемости.

Отечественная вакцина «Гриппол плюс» без консерванта в удобной современной упаковке шприц-дозе пополнила арсенал эффективных и безопасных современных гриппозных вакцин и с эпидсезона 2009 г. будет применяться для защиты детей в рамках Национального календаря профилактических прививок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weekly epidemiological record, No 28; 2002; 77: 229–240 (<http://www.who.int/wer>).
2. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 01/8876-9-32 от 25.06.2009 г. «Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2008–2009 гг. и прогнозе на эпидсезон 2009–2010 гг.».
3. Thompson C.I., Lackenby A., Democratis J. et al. Growth properties of influenza A H1 N1 viruses from the UK resistant to neuraminidase inhibitors. The Third European influenza conference, 2008. — P. 171.
4. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика-2009. Справочник. ТД Аллерген. — М., 2009.
5. Beyer W., Palache A., Osterhaus A. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta-Analysis of the Literature // Clin. Drug. Invest. — 1998. — V. 15, № 1. — P. 1–12.
6. CPMP/EWP/1045/01. Concept paper on the revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96.
7. Бектемиров Т. А. Вакцинопрофилактика гриппа // Лечащий врач. — 2005. — № 9.
8. Брико Н. И. Критерии оценки эффективности вакцинации // Бюллетень «Вакцинация», 2000, сентябрь–октябрь.
9. Marchisio P., Fusi M., Picchi R. et al. Efficacy of inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in preventing Acute Otitis Media in children with a history of complicated or uncomplicated

- recurrent Acute Otitis Media. The Third European influenza conference, 2008. — P. 229.
10. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply. WHO/IVB/06.13. WHO/CDC/EPR/GIP/2006.1.
11. Хаитов Р. М., Некрасов А. В., Пучкова Н. Г. и соавт. Эпидемиологическая и экономическая эффективность иммунизации // Журнал микробиологии. — 2003. — № 3. — С. 83–86.
12. Петров Р. В. Вакцинация против гриппа: проблемы и успехи // Лечащий врач. — 2007. — № 9. — С. 93–95.
13. Медуницын Н. В. Нужен ли мертиолят в вакцинах // Биопрепараты. — 2003. — № 2. — С. 9–10.
14. Statement on thiomersal // WHO position, 2006.
15. EMEA Public statement on thiomersal in vaccines for human use — recent evidence support safety of thiomersal-containing vaccines. — EMEA/CPMP/VEG/1094/04/Adopted, London, 2004.
16. Guidelines on regulatory expectations related to the elimination, reduction or replacement of thiomersal in vaccines // Annex 4. WHO Technical Report Series. — 2004. — № 926.
17. Войцеховская Е. М., Вакин В. С., Васильева А. А. и соавт. Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — Т. 1, № 44. — С. 40–45.
18. Некрасов А. В., Пучкова Н. Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т. 16, № 22 (332). — С. 1507–1509.

Письмо в редакцию

Глубокоуважаемый Александр Александрович и все коллеги!

Вам всем огромное спасибо, что мы смогли принять непосредственное участие в этом празднике и торжестве российской педиатрической службы! Мы

стали свидетелями и участниками потрясающего по масштабности, организации и качеству проведения исторического события!

Поздравляем Вас и всех, кто помогал с этой большой Победой.

С уважением,
профессор, член-корр. РАМН
В. Г. Поляков,
заместитель директора НИИ детской
онкологии и гематологии РОНЦ

А.Г. Гасанов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Апоптоз и хроническая сердечная недостаточность

Контактная информация:

Гасанов Алекбер Газанфар оглы, докторант кардиологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (499) 134-04-90, e-mail: doctorhasanov@yahoo.com

Статья поступила: 21.03.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Изучение молекулярных механизмов апоптоза при сердечно-сосудистых болезнях является одной из актуальных проблем современной медицины. Многие механизмы этого явления до сих пор остаются неисследованными, не до конца выяснена роль индукторов и регуляторов апоптоза кардиомиоцитов. В настоящем обзоре обобщены литературные данные, анализирующие роль различных групп индукторов и регуляторов клеточной гибели, таких как FasL, Fas-R и митохондриальных факторов апоптоза. Излагается влияние белков семейства Bcl-2 как регуляторов апоптоза. Рассматриваются пути развития программированной клеточной гибели.

Ключевые слова: апоптоз, механизмы клеточной гибели, митохондрии, кардиомиоциты.

На протяжении последних 60 лет теория патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) претерпевала многократные изменения, а так называемая нейрогормональная концепция получила дальнейшее развитие. Несмотря на теоретическую привлекательность, значимость нейрогормональной концепции развития ХСН оказалась переоцененной. С помощью одной только этой теории невозможно объяснить все нарушения и решить проблемы, имеющие место у больных с ХСН. Сегодня правильнее говорить не о чрезмерной активации отдельных нейрогормональных комплексов, даже таких мощных как ренин-ангиотензин-альдостероновая или симпат-адреналовая системы, а о балансе 2 групп нейрогормональных факторов — вазоконстрикторных и антидиуретических — вызывающих пролифе-

рацию, апоптоз клеток и ремоделирование органов. Противостоят им вазодилатирующие, диуретические и антипролиферативные системы, защищающие органы-мишени от ремоделирования. В этом аспекте актуальным является изучение апоптоза.

Апоптоз (от греческого *apoptosis* — опадение, листопад) — биологически запрограммированная гибель клетки; впервые был описан J. Kerr и его сотрудниками в 1972 г. [1]. Это процесс элиминации клеток, исчерпавших лимит деления, завершивших выполнение своих функций или клеток с нарушениями генетического аппарата. Апоптоз привлек к себе внимание кардиологов как потенциальный патогенетический фактор при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Длительное время считалось, что программированная клеточная

A.G. Gasanov

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

Apoptosis and chronic cardiac insufficiency

Research into molecular apoptosis mechanisms in patients with cardio-vascular diseases is one of the pressing issues in modern medicine. Many mechanisms of this phenomenon still remain unexamined, the role of inducers and regulators in cardiomyocyte apoptosis has not yet been fully explained. This review summarizes research data that analyze the role that various groups of cell death inducers and regulators, such as FasL, Fas-R and mitochondrial apoptosis factors. Influence of the Bcl-2 protein family as apoptosis regulators is described. Developments in programmed cell death are reviewed.

Key words: apoptosis, cell death mechanisms, mitochondria, cardiomyocytes.

гибель не характерна для высокодифференцированных тканей. Только в течение последних нескольких лет установлено присутствие апоптоза кардиомиоцитов при острых и хронических патологических процессах в сердце [2–4]. Морфологические признаки программированной клеточной гибели обнаружены как в сосудах, так и в самом миокарде в ответ на воздействие гипоксии и окислительного стресса при развитии сердечной недостаточности [5].

С патофизиологической точки зрения существует множество причин развития ХСН. В их основе могут находиться факторы, оказывающее прямое повреждающее воздействие на миокард, либо функциональная перегрузка камер сердца [6]. Многие исследователи отводят программированной клеточной гибели ведущую роль в структурных изменениях сердца в результате потери массы мышечных клеток на поздних этапах декомпенсации. Кардиомиоциты являются клетками, конечно, детерминированными, и их потеря в значительной мере определяет в дальнейшем степень нарушения сократительной способности оставшегося миокарда.

Апоптоз — многоступенчатый алгоритмизированный, до определенной стадии обратимый процесс, связанный с экспрессией целого ряда генов и вовлечением многих ферментных систем, который существенно отличается от гибели клеток механизмом некроза и аутофагии. Гибель клетки путем апоптоза обычно не сопровождается развитием воспаления, так как целостность мембраны не нарушается [7]. Морфологические изменения характеризуются сморщиванием клетки и конденсацией хроматина, а биохимические — каскадом последовательных процессов, к которым относят фазу инициации, эффекторную фазу и фазу деградации. Терминальным этапом апоптоза является фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами [8]. Начальные фазы программированной клеточной гибели различаются в зависимости от апоптозотриггерирующего сигнала, а этап деградации ДНК универсален в большинстве клеток [9].

В процессе апоптоза различают 3 стадии:

- фаза формирования внутриклеточных сигналов индукции апоптоза с участием белков семейства Bcl-2;
- фаза готовности к апоптозу, для которой характерно нарушение функций митохондрий и эндоплазматического ретикулаума;
- фаза развития апоптоза, характеризующаяся активацией апоптозоспецифических протеаз-каспаз и деградацией жизненно важных белков и ДНК (рис.).

Процесс начинается в результате действия различных факторов, приводящих к гибели клетки. Это могут быть как неспецифические факторы — температура, токсические агенты, гипоксия, свободные радикалы, так и специфические агенты — внутриклеточные и внешние, опосредующие свое действие через рецепторные системы — гормоны, цитокины, пептидные ростовые факторы [10]. Основные механизмы индукции программированной клеточной гибели условно можно разделить на 3 группы в зависимости от «точки приложения» фактора, индуцирующего развитие апоптоза: мембранные, митохондриальные и ядерные [11].

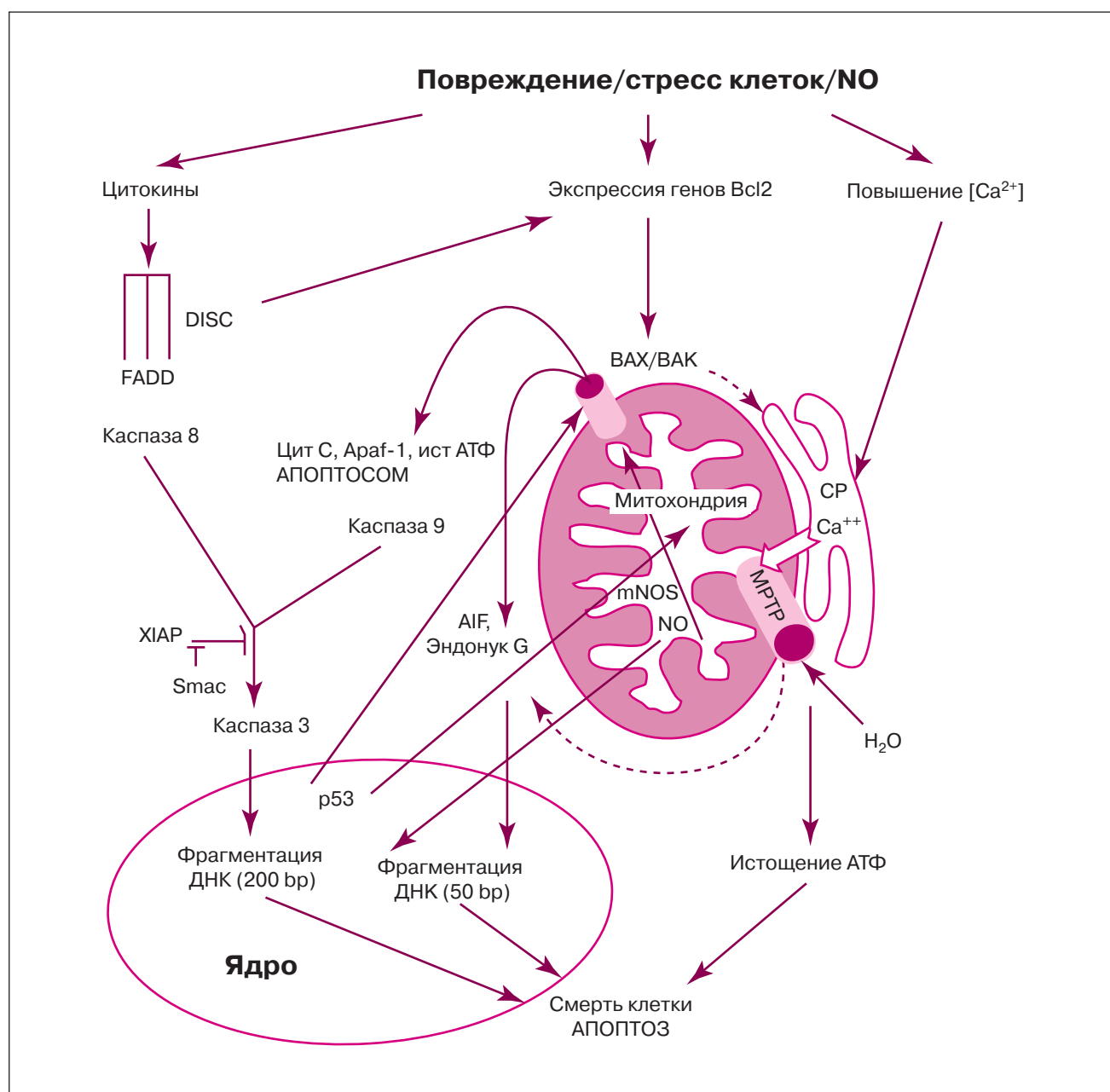
Мембранный путь индукции апоптоза начинается со связывания лигандов (Fas-L) на плазматической мембране с соответствующими рецепторами — Fas-R/APO-1 (CD95), С-концевой внутриклеточный домен которых содержит домен смерти (death domain, DD). Связывание рецептора с лигандом приводит к его тримеризации и последующему образованию сигнального комплекса DISC (death-inducing signaling complex) [12]. При взаимодействии

Fas-R с Fas-L в образовании DISC участвует адаптерный белок, получивший название Fas-ассоциированного домена смерти (FADD). FADD непосредственно взаимодействует с доменом смерти Fas-рецептора, что приводит к активации прокаспазы-8, а затем к опосредованной каспазой-8 активации эффекторных каспаз-3, которые ведут к деградации ДНК. При индукции апоптоза по мембранному пути комплекс Fas-R/Fas-L, помимо активации каспазы-8, способствует образованию церамида, выполняющего роль вторичного мессенджера (посредника) апоптотического сигнала.

Внешний механизм индукции апоптоза может взаимодействовать с внутренним, в который вовлечены митохондрии, так как каспаза-8 активизирует проапоптотические белки, играющие важную роль в формировании пор в наружной мембране митохондрий [13]. Митохондриальный путь является основным звеном программированной клеточной гибели. Функции митохондрий, связанные с обеспечением биоэнергетики клетки, являются мишенью, определяющей чувствительность клеток к острому и хроническому стрессу. Основной причиной индукции митохондриального пути развития апоптоза кардиомиоцитов является повышение концентрации свободного кальция в саркоплазматическом ретикулуле в результате повреждения кардиомиоцитов или окислительного стресса. Так, результаты последних исследований показывают, что митохондрии регулируют и синхронизируют концентрацию Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуле и сокращение кардиомиоцитов [14, 15]. Важным процессом в запуске митохондриального пути гибели клеток являются нарушения трансмембранного потенциала митохондрий вследствие повышения концентрации Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуле. Повышение уровня Ca^{2+} внутри митохондрий способствует появлению транзитных пор во внутреннем слое мембран митохондрий, что является причиной изменения электролитного баланса и нарушения энергетического потенциала его мембраны. Кроме того, избыточные ионы кальция нарушают функцию митохондрий, обеспечивающую поток электронов от никотинамидадениндинуклеотидфосфата к кислороду и одновременно перенос протонов от матрикса митохондрий в межмембранное пространство, что определяет формирование электрохимического потенциала на внутренней мембране митохондрий [16]. Дефицит в образовании никотинамидадениндинуклеотидфосфата, с одной стороны, приводит к прекращению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), с другой — энергия, полученная от распада АТФ, используется для восстановления нарушенного электрического потенциала мембраны митохондрий. В результате митохондрии перестают быть источником энергии клеток и начинают ее поглощать. Истощение энергетических ресурсов клетки является причиной продолжения накопления Ca^{2+} и воды в митохондриях, что приводит к появлению проницаемых пор (mPTP) во внешнем слое митохондриальных мембран [17].

Считается, что в открывании проницаемых пор играет важную роль также митохондриальный оксид азота (NO) [18]. Предполагается, что активный метаболит NO — пероксинитрит — может проникать в митохондрии из сарколеммы, а также вырабатываться в митохондриях под воздействием повышения активности Ca^{2+} -чувствительных митохондриальных синтаз NO NOS (mNOS) [19, 20]. Однако, что является источником образования NO в митохондриях, остается неясным, и требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Высокая концентрация NO в митохондриях необратимо повреждает ряд компонентов дыхательной цепи и инги-

Рис. Схематическое описание путей, приводящих к программированной гибели кардиомиоцитов



Примечание.

FADD — Fas-ассоциированный домен смерти; DISC — смертиндуцирующий сигнальный домен; AIF — апоптозинуцирующий фактор; NO — оксид азота; mNOS — митохондриальная NO-синтаза; Араф-1 — активирующий фактор апоптических протеаз; Smac — второй митохондриальный активатор каспаз; XIAP — семейство протеинов, ингибирующих апоптоз; Bcl/Bax/Bak — семейство протеинов, регулирующих апоптоз.

бирует продукцию АТФ [21]. Помимо этого NO, путем образования транзитных пор во внешней митохондриальной мембране индуцирует апоптоз. В отличие от индуцибельной NO-синтазы (iNOS) митохондриальная NO-синтаза является кальцийзависимой, т.е. ее активность регулируется уровнем Ca^{2+} [22]. Таким образом, проницаемые поры открываются вследствие высокой концентрации Ca^{2+} , повышения концентрации оксида азота и истощения АТФ. Повышение продукции патологического оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью может быть триггером клеточной гибели.

В процессе открывания проницаемых пор (mPTP) выход митохондриальных проапоптических факторов регулируется белками группы Bcl-2. Среди семейства Bcl-2 выделяют белки как с антиапоптическими (bcl-2, bcl-X, bcl-w), так и проапоптическими (bax, bak, bad, bid и др.) свойствами, которые находятся в постоянном динамическом равновесии. Нарушение баланса между этими группами белков в конечном счете определяет судьбу клеток [23]. На молекулярном уровне механизмы защитного действия bcl-2 еще не расшифрованы. Предполагается, что эти белки путем ингибирования Bax и Bak протеинов препятствуют выходу проапоптических белков через

транзиторные поры [24] и повышают пороговую величину открывания mPTP [25]. Кроме того, bcl-2 белки благодаря их антиоксидантному действию контролируют целостность других клеточных органелл и обеспечивают выживание клеток [26, 27]. Дегградация bcl-2 белков приводит к появлению проницаемых пор в мембране митохондрий и попаданию в цитоплазму проапоптотических факторов. Внутри митохондрий содержится ряд белков (цитохром С, эндонуклеаза G, AIF Smac и др.), попадание которых в цитоплазму приводит к запуску апоптоза [28].

Таким образом, повышение концентрации ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, метаболические и энергетические изменения в митохондриях, появление проницаемых пор на его мембране, нарушение баланса между анти- и проапоптотическими белками семейства Bcl-2 ассоциируются с рилизингом (высвобождением) в цитоплазму цитохрома С, эндонуклеазы G, апоптоз-индуцирующего фактора (AIF — apoptosis-inducing factor), второго митохондриального активатора каспаз (Smac — second mitochondria-derived activator of caspase) и других проапоптотических факторов.

Цитохром С является одним из ключевых ферментов дыхательной цепи. В физиологических условиях он удерживается в межмембранном пространстве митохондрий специфическим протеином — кардиолипином. Высвобождение цитохрома С может быть следствием свободнорадикального и перекисного окисления кардиолипина в митохондриях. При патологических состояниях попадание цитохрома С в цитоплазму способствует олигомеризации цитозольного белка Araf-1, который является активирующим фактором апоптотических протеаз (apoptotic protease activating factor-1). В результате чего цитохром С, активные формы Araf-1 и метаболиты истощенного АТФ образуют комплекс — апоптосому, который играет роль индуктора каспазы-9 [29]. Каспаза-9 в результате протеолиза активирует эффекторную каспазу-3, что является основным фактором дегградации ДНК.

Как и цитохром С, апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и эндонуклеаза G локализуются в интермембранном пространстве митохондрий и экстернизируются в цитозоль вследствие повышения проницаемости внешней мембраны митохондрий. Эти 2 белка транслоцируются из цитозоля в ядро, являясь каспазезависимыми медиаторами программируемой клеточной гибели. В ядре апоптоз-индуцирующий фактор индуцирует фрагментацию ДНК с образованием крупных фрагментов и конденсацию периферического хроматина, но не приводит к образованию олигомеризованных фрагментов [30, 31]. Кроме того, AIF индуцирует появление фосфатидилсерина на наружной клеточной мембране. По мнению N. Bahi и соавт. (2006), эндонуклеаза G, являясь специфической митохондриальной нуклеазой, расщепляет ДНК на полинуклеотиды [32]. Именно эта эндонуклеаза обеспечивает межнуклеосомальное расщепление ДНК. Эндонуклеаза G и апоптоз-индуцирующий фактор могут действовать совместно, вызывая фрагментацию ДНК по каспазезависимому пути [33, 34]. Таким образом, митохондриальный путь апоптоза предусматривает не только активацию каспаз, но и доставку в ядро клетки активных ферментов — эндонуклеазы G и апоптоз-индуцирующего фактора, способных вызвать дегградацию генетического материала без активации каспаз.

Физиологическая роль второго митохондриального активатора каспаз (Smac) в митохондриях неизвестна. При действии индукторов апоптоза этот белок транслоцируется в цитоплазму, действует в виде диамера, блокирует действие семейств ингибирующих апоптоз

белков (IAP — inhibitor of apoptosis proteins) — XIAP, cIAP1 и cIAP2 [35].

Ядерные механизмы апоптоза включаются в результате повреждения генетического материала. В данном случае особое значение в реализации апоптотического сигнала имеет белок p53 (протеин с молекулярной массой 53000 Д) [36, 37]. Этот протеин, являясь фактором транскрипции, активируется в ответ на повреждение ДНК клеток, что инициирует экспрессию генов проапоптотических белков семейства Bcl 2 (Bax/Bak) и способствует развитию апоптоза по митохондриальному пути [38]. Наряду с этим белок p53 блокирует вхождение клетки в следующую фазу клеточного цикла.

В последнее время установлено, что некоторые ферменты репарации ДНК могут вызывать вторичное повреждение ДНК и индуцировать программированную клеточную гибель независимо от белка p53 [39]. Дальнейший путь передачи апоптотического сигнала в данном случае не выяснен.

Анализ механизмов индукции апоптоза и процессов его регуляции позволяет заключить, что элиминации апоптотизированных клеток способствует образование церамида. Церамид является наиболее важным регулятором апоптоза и образуется в клетке при расщеплении сфингомиелина клеточных мембран в ответ на активацию Fas-рецептора, ФНО α , оксида азота, кортикостероидов и др. Под воздействием церамида происходит модуляция активности множества внутриклеточных ферментов, в том числе церамид-активируемой протеинкиназы (CAPK) и фосфолипазы A_2 . Активизированная в результате этого процесса CAPK фосфорилирует проапоптотические белки семейства Bcl (Bax/Bak) на мембране митохондрий, способствующие выходу проапоптотических факторов из митохондрий. Помимо этого, активация фосфолипазы A_2 под воздействием церамида приводит к перераспределению фосфатидилсерина между внутренней и наружной частью цитоплазматической мембраны. Экстернизация молекул фосфатидилсерина на поверхность клетки, претерпевающей апоптоз, осуществляется благодаря появлению на их поверхности специфических молекул кальцийзависимых, фосфолипидсвязывающих белков — аннексинов. Один из них (аннексин V) является наиболее распространенным белком миокарда человека. Несмотря на то что аннексин V ранее считался плазматическим белком, он обнаружен в больших концентрациях в связанной с сарколеммой форме в кардиомиоцитах [40]. Эти белки в норме экспрессируются только на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны и выполняют сигнальную функцию. Повышение концентрации Ca^{2+} является основной причиной накопления аннексина V внутри клеток и связывания его с фосфотидилсерином. Fadok V. и соавт. (1992) выявили, что аннексин V образует высокоаффинный комплекс с фосфотидилсерином и приносит последний на клеточную поверхность [41]. Молекулы фосфотидилсерина, «переместившиеся» на наружную поверхность мембраны, распознаются специальными рецепторами фагоцитов, после чего апоптотические клетки удаляются из ткани [42].

Таким образом, изложенные факты свидетельствуют о чрезвычайном многообразии механизмов развития апоптоза, а также многоуровневом контроле этого процесса на всех его стадиях. Апоптоз — это возможность элиминации определенного количества клеточных элементов для обеспечения нормального функционирования целостной системы. Механизмы этого сложнейшего процесса подчеркивают принципиальность механизма гибели каждой определенной клетки для многоклеточного организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer*. — 1972. — V. 26, № 2. — P. 239–257.
2. Foo R.S., Mani K., Kitsis R.N. Death begets failure in the heart // *J. Clin. Invest.* — 2005. — V. 115. — P. 565–571.
3. Diwan A., Dorn G.W. Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets // *Physiology*. — 2007. — V. 22. — P. 56–64.
4. Швед И.А., Владимирская Т.Э. Апоптоз кардиомиоцитов при экспериментальной ишемии миокарда и влияние на его развитие креатинмоногидрата // *Здравоохранение*. — 2009. — № 2. — С. 18–20.
5. Aharinejad S., Andrukhova O., Lucas T. et al. Programmed Cell Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy is Mediated by Suppression of the Apoptosis Inhibitor Apollon // *Ann. Thorac. Surg.* — 2008. — № 86. — P. 109–114.
6. Скворцов А.А., Челмокина С.М., Пожаренная Н.И. и др. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности // *Рос. мед. журн.* — 2000. — Т. 2, № 8. — P. 87–93.
7. Dorn G.W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling // *Cardiovascular Research*. — 2009. — V. 81, № 3. — P. 465–473.
8. Clarke P.G. Apoptosis: From morphological types of cell death to interacting pathways // *Trends Pharmacol Sci.* — 2002. — № 23. — P. 308–310.
9. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch // *Nat. Rev. Cancer*. — 2002. — V. 2, № 9. — P. 647–656.
10. Москалева Е.Ю., Севрин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией // *Патол. физ. и экспер. терапия*. — 2006. — № 2. — С. 2–15.
11. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Нагибин В.С. Ферментативные механизмы апоптоза // *Патол. физ. и экспер. терапия*. — 2005. — № 4. — С. 17–26.
12. Takemura G., Ohno M., Hayakawa Y. et al. Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after acute myocardial infarction // *Circ. Res.* — 1998. — № 82. — P. 1130–1138.
13. He L., Lemasters J.J. Regulated and unregulated mitochondrial permeability transition pores: a new paradigm of pore structure and function? // *FEBS Lett.* — 2002. — V. 512. — P. 1–7.
14. Demaurex N., Distelhorst C. Cell biology. Apoptosis—the calcium connection // *Science*. — 2003. — № 300. — P. 65–67.
15. Harris D.M., Mills G.D., Moyer J. et al. Ca²⁺ influx-induced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ overload causes mitochondrial-dependent apoptosis in ventricular myocytes // *Circ. Res.* — 2005. — № 97. — P. 1009–1017.
16. Bers D.M., Despa S. Cardiac myocytes Ca²⁺ and Na⁺ regulation in normal and failing hearts // *J. Pharmacol Sci.* — 2006. — V. 100. — P. 315–322.
17. Duchon M.R. Roles of mitochondria in health and disease // *Diabetes*. — 2004. — 53 (Suppl. 1). — S96–S102.
18. Brookes P.S., Salinas E.P., Darley-Usmar K. et al. Concentration-dependent effects of nitric oxide on mitochondrial permeability transition and cytochrome c release // *J. Biol. Chem.* — 2000. — № 275. — P. 20474–20479.
19. Brookes P.S. Mitochondrial nitric oxide synthase // *Mitochondrion*. — 2004. V. 3. — P. 187–204.
20. Haynes V., Elfering S., Traaseth N., Giulivi C. Mitochondrial nitric oxide synthase: enzyme expression, characterization, and regulation // *J. Bioenerget Biomembr.* — 2004. — V. 36. — P. 341–346.
21. Radi R., Cassina A., Hodara R. Nitric oxide and peroxynitrite interactions with mitochondria // *Biol. Chem.* — 2002. — № 383. — P. 401–409.
22. Dedkova E.N., Blatter L.A. Modulation of mitochondrial Ca²⁺ by nitric oxide in cultured bovine vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2005. — V. 289. — P. 836–845.
23. Youle R.J., Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2008. — V. 9. — P. 47–59.
24. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Bcl-2 Family Members and Apoptosis, Taken to Heart // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2006. — № 292. — C45–C51.
25. Zhu L., Yu Y., Chua B.H. et al. Regulation of sodium-calcium exchange and mitochondrial energetics by Bcl-2 in the heart of transgenic mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2001. — № 33. — P. 2135–2144.
26. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch // *Nat. Rev. Cancer*. — 2002. — V. 2, № 9. — P. 47–56.
27. Esposti M.D., Hatzinisiriou I., McLennan H. et al. Bcl-2 and Mitochondrial Oxygen Radicals // *Biol. Chem.* — 1999. — V. 274, № 42. — P. 29831–29837.
28. Vempati U.D., Diaz F., Barrientos A. et al. Role of Cytochrome c in Apoptosis: Increased Sensitivity to Tumor Necrosis Factor Alpha Is Associated with Respiratory Defects but Not with Lack of Cytochrome c Release // *Molecular and Cellular Biology*. — 2007. — V. 27, № 5. — P. 1771–1783.
29. Zou H., Li Y., Liu X., Wang X. An APAF-1/cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9 // *J. Biol. Chem.* — 1999. — № 274. — P. 11549–11556.
30. Li L.Y., Luo X., Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria // *Nature*. — 2001. — № 412. — P. 95–99.
31. Siu P.M., Bae S., Bodyak N. et al. Response of caspase-independent apoptotic factors to high salt diet-induced heart failure // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2007. — № 42. — P. 678–686.
32. Bahi N., Zhang J., Llovera M. et al. Switch from caspase-dependent to caspase-independent death during heart development: essential role of endonuclease G in ischemia-induced DNA processing of differentiated cardiomyocytes // *J. Biol. Chem.* — 2006. — № 281. — P. 22943–22952.
33. Cande C., Cecconi F., Dessen P. et al. Apoptosis-inducing factor (AIF): key to the conserved caspase-independent pathways of cell death? // *J. Cell Sci.* — 2002. — V. 115. — P. 4727–4734.
34. Cregan S.P., Dawson V.L., Slack R.S. Role of AIF in caspase-dependent and caspase-independent cell death // *Oncogene*. — 2004. — V. 23. — P. 2785–2796.
35. Du C., Fang M., Li Y., Li L., Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition // *Cell*. — 2000. — V. 102. — P. 33–42.
36. Uo T., Kinoshita Y., Morrison R.S. Apoptotic Actions of p53 Require Transcriptional Activation of PUMA and Do Not Involve a Direct Mitochondrial / Cytoplasmic Site of Action in Postnatal Cortical Neurons // *J. Neurosci.* — 2007. — V. 27, № 45. — P. 12198–12210.
37. Arima Y., Nitta M., Kuninaka S. et al. Transcriptional Blockade Induces p53-dependent Apoptosis Associated with Translocation of p53 to Mitochondria // *Biol. Chem.* — 2005. — V. 280, № 19. — P. 19166–19176.
38. Moorjani N., Catarino P., Trabzuni D. et al. Upregulation of Bcl-2 proteins during the transition to pressure overload-induced heart failure // *International Journal of Cardiology*. — 2007. — V. 116, № 1. — P. 27–33.
39. Nakano K., Vousden K.H. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53 // *Mol. Cell*. — 2001. — № 7. — P. 683–694.
40. Jans S.W., van Bilsen M., Reutelingsperger C.P. et al. Annexin V in the adult rat heart: isolation, localization and quantitation // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1995. — V. 27. — P. 335–348.
41. Fadok V.A., Volker D.R., Campbell P.A. et al. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages // *J. Immunol.* — 1992. — V. 148. — P. 22157–22164.
42. Martin S.J., Reutelingsperger C.P., McGahon A.J. et al. Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Abl // *Journal of Experimental Medicine*. — 1995. — № 182. — P. 1545–1556.

Г.Г. Махкамова, Э.А. Шамансурова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Результаты изучения этиологии крупа у детей и оценка эффективности ингаляционных кортикостероидов

Контактная информация:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой амбулаторной медицины Ташкентского педиатрического медицинского института

Адрес: 700187, Узбекистан, Ташкент, ул. Садаф, тупик 2, д. 10, тел.: 8-998-71-260-24-19, e-mail: elmira_sh2003@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Острый обструктивный ларингит (круп — J.05) является одной из актуальных и недостаточно изученных проблем педиатрии. В связи с относительной частотой распространения и тяжестью течения крупа у детей раннего возраста этой проблеме в последние годы уделяется большое внимание. Для выявления этиологической структуры и оценки эффективности применения беклометазона дипропионата было проведено клинико-лабораторное обследование 163 детей с крупом в возрасте от 3 месяцев до 5 лет. Результаты исследования показали, что наиболее часто этиологическим фактором крупа является вирус парагриппа (56,1% случаев); риносинтициальный вирус выявлен в 44,73% случаев. У 12,5% детей выявлена бактериальная этиология заболевания — этиологический агент — *Haemophilus influenzae* типа b. Добавление к лечению острого обструктивного ларингита вирусной этиологии ингаляции беклометазона дипропионата позволяет снизить число интубаций, соответственно, сократить частоту осложнений после инвазивных вмешательств и сроки пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: беклометазона дипропионат, острый обструктивный ларингит, дети.

В последние годы уделяется большое внимание вопросам лечения острого обструктивного ларингита (J.05), или крупа у детей раннего возраста.

По данным Л.С. Намазовой-Барановой, синдром крупа чаще возникает у детей раннего и дошкольного возраста (от 6 мес до 3 лет, а в 34% случаев — у детей первых 2 лет жизни) [1].

Характерные для раннего возраста анатомо-физиологические особенности дыхательных путей, такие, как узость просвета трахеи (воронкообразная форма вместо цилиндрической) и бронхов, склонность слизистой оболочки и располагающейся под ней рыхлой волокнистой соединительной ткани к развитию отека, особенность иннервации гортани, отно-

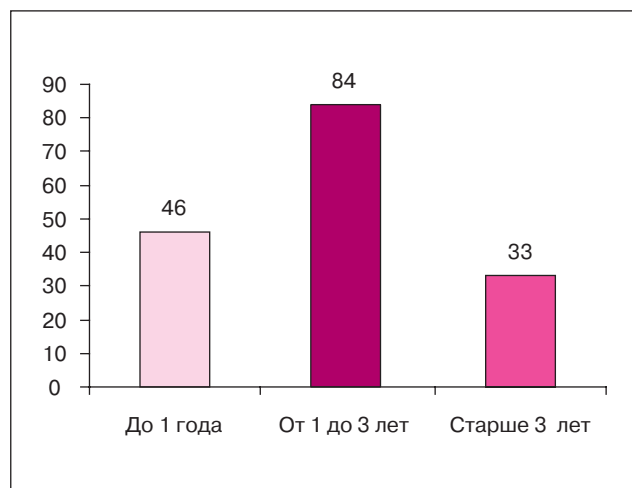
G.G. Makhkamova, E.A. Shamansurova

Tashkent Pediatrics Medical Institute, Uzbekistan

Results of the study of the croup etiology in children and evaluation of inhalant corticosteroid efficiency

Acute obstructive laryngitis (croup — J.05) is one of the pressing and insufficiently studied issues in pediatrics. Over recent years focus has been on the issues related to the treatment of this condition due to a relative incidence rate and severity of croup in children of minor age. A clinical and lab study has been undertaken to identify the etiological structure and evaluation of beclomethasone efficiency in 163 children aged 3 months to 5 years with croup. Results of the study have demonstrated that most often the etiological factor of croup is parainfluenza virus (56,1% of all cases), respiratory syncytial virus is revealed in 44,73% of all cases. Bacterial etiology of the disease have been found in 12,5% of children with the etiological agent being *Haemophilus influenzae* type b. Supplementation of the treatment for acute obstructive laryngitis of virus etiology with inhalant beclomethasone makes it possible to reduce the number of intubations, hence decrease the frequency of complications after invasive interventions and cut the length of hospital stay.

Key words: Beclomethasone, acute obstructive laryngitis, children.

Рис. 1. Распределение больных по возрасту

сительная слабость дыхательной мускулатуры, способствуют развитию острой обструкции дыхательных путей. Кроме этого, отек слизистой с увеличением ее толщины всего на 1 мм уменьшает просвет гортани на 50% [2–6].

Сужение просвета гортани (стеноз) — угрожающее жизни больного состояние, требующее экстренного врачебного вмешательства [7].

Цель данного исследования — изучение этиологии синдрома крупа, особенностей клинической картины и эффективности применения ингаляционного глюкокортикостероида в лечении крупа у детей.

Обследовано 163 ребенка: 124 мальчика (76,07%) и 39 девочек (23,93%), в возрасте от 3 мес до 5 лет, поступивших в ДИБ № 6 г. Ташкента за период с ноября 2005 г. по февраль 2006 г. и с марта по апрель 2007 г. с диагнозом вирусный ларингит, ларинготрахеит.

По возрастному критерию дети были разделены на три группы: I группа — 46 детей в возрасте до 1 года, II группа — 84 ребенка от 1 года до 3 лет, III группа — 33 ребенка старше 3 лет (рис. 1).

Для изучения характерных клинико-лабораторных особенностей болезней, сопровождающихся синдромом крупа, было обследовано 86 детей. Для сравнения эффективности традиционного для нашей страны лечения и терапии с ингаляционным введением глюкокортикостероида проведено наблюдение за 30 деть-

ми (контрольная группа), получавшими традиционное лечение, и 47 пациентами (основная группа), получавшими ингаляционно беклометазон.

Для оценки тяжести состояния детей, определения степени стеноза гортани была использована шкала Westley С. [8]. Степень тяжести крупа анализировалась по наличию следующих симптомов: стридор, втяжение грудной клетки, затрудненное дыхание, цианоз, сознание. Каждый признак оценивался в баллах от 0–5. Состояние детей определялось в динамике: при поступлении, затем через каждые 10 мин в течение 40 минут, а также в течение 3–5 суток. При поступлении у 28,6% детей отмечался стеноз гортани I степени — круп легкой степени, у 64,9% — стеноз гортани II степени, или умеренный круп, у 6,5% детей — стеноз гортани III степени, тяжелый круп.

Лабораторные исследования проводились в лаборатории НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН в г. Москве и Института генетики АН Республики Узбекистан. Для выявления этиологической структуры заболеваний, сопровождающихся синдромом крупа, проведено исследование сывороток крови 50 детей на наличие антител класса IgG, меченных пероксидазой + G к парагриппу, респираторно-синтициальной (РС) инфекции. Серологическое исследование на наличие антител класса IgG к парагриппу, РС-инфекции проводилось путем постановки иммуноферментного анализа.

Определение роли *Haemophilus influenzae* типа b в этиологической структуре крупа проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 40 детей. Для обнаружения ДНК *Haemophilus influenzae* в сыворотке больных с крупом использовали набор реагентов «GENTEX-MASTER» — *Haemophilus influenzae* скрин ТМ ПЦР-тест, предназначенный для качественного выявления ДНК *Haemophilus influenzae* из цельной крови и других биологических материалов человека методом ПЦР.

Результаты исследования показали, что наиболее часто этиологическим фактором крупа является вирус парагриппа (56,1% случаев), респираторно-синтициальный вирус выявлен в 44,73% случаев. Бактериальная этиология заболевания подтверждена у 12,5% детей, этиологический агент — *Haemophilus influenzae* тип b, выявлявшаяся у детей 1–3-х лет чаще (7,5%) (табл. 1.).

На рис. 2 представлена выраженность основных клинических симптомов крупа.

Таблица 1. Выявление этиологического фактора крупа

Возрастная группа	РСВ (n = 38)	ВПГ (n = 41)	Hib (n = 40)
Дети до 1 года	2 (5,26%)	2 (4,87%)	—
1–3 года	7 (18,42%)	8 (19,51%)	3 (7,5%)
Старше 3 лет	8 (21,05%)	13 (31,7%)	2 (5%)
Всего	17 (44,73%)	23 (56,1%)	5 (12,5%)

Примечание.

n — количество обследованных детей; РСВ — респираторно-синтициальный вирус; ВПГ — вирус парагриппа.

По нашим данным, для крупа парагриппозной (ПГ) этиологии характерными симптомами являются охриплость голоса, затрудненное дыхание ($p < 0,05$), а для РСВ этиологии — лающий кашель и затрудненное дыхание. В то же время лихорадка, наблюдавшаяся в 92,3% случаев у детей с микст-инфекцией (РСВ + ПГ) и у 100% детей с РСВ-инфекцией, оказалась не достоверным признаком (рис. 2). «Лающий» характер кашля был характерен для РСВ-инфекции ($p < 0,05$).

Изучение клинической картины крупа при подтвержденной Нib-инфекции позволило нам диагностировать у этих детей эпиглоттит. В клинической картине преобладали следующие признаки: тяжелое общее состояние, острое начало заболевания, резко выраженная интоксикация, затрудненное дыхание, отсутствие катаральных явлений. У 80% детей была отмечена гиперсаливация, в 40% случаях отмечались дисфагия и вынужденное положение.

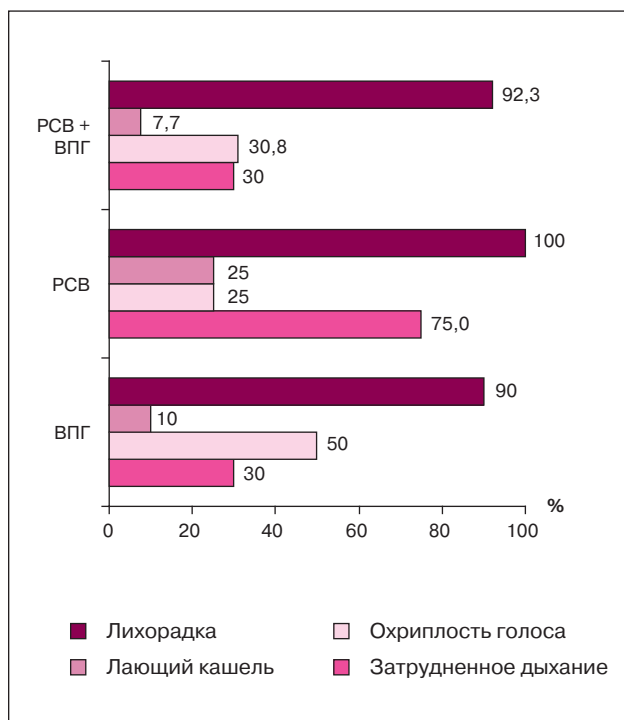
Для сравнения эффективности традиционного лечения крупа и терапии с использованием ингаляционного глюкокортикостероида было обследовано 77 детей с вирусной этиологией болезни. В ходе исследования были выделены две репрезентативные группы: контрольная ($n = 30$) и основная ($n = 47$), получавших наряду с традиционным лечением и беклометазона дипропионат, дозированный аэрозоль для ингаляций в дозе 100 мкг однократно. Традиционное лечение включало в себя щелочные ингаляции, назначение антигистаминных препаратов, витаминов, эуфиллина, дезинтоксикационной терапии.

Следует отметить, что дети основной и контрольной групп были сопоставимы между собой как по возрасту, полу, так и по тяжести заболевания при поступлении. Для сравнения были выбраны следующие критерии: койко-дни, возраст, ЧСС. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов в основной группе больных позволило достоверно сократить время пребывания в стационаре в 1,54 раза (табл. 2).

Восстановление адекватной проходимости дыхательных путей способствует лучшему отхождению мокроты, адекватной оксигенации крови и, соответственно, ускорению всех процессов естественной защиты организма. Следует отметить, что в контрольной группе в 10% случаев были зафиксированы повторные приступы острого стенозирующего ларингита; а у нескольких детей, несмотря на проводимую терапию, длительно сохранялся спастический компонент.

Оценка степени тяжести крупа проводилась в динамике в соответствии со шкалой Westley C. (учитывались

Рис. 2. Выраженность клинических симптомов в зависимости от этиологического фактора



Примечание.

РСВ — респираторно-синтициальный вирус; ВПГ — вирус парагриппа; РСВ + ВПГ — микст-инфекция РСВ и ВПГ.

вались стридор, втяжение грудной клетки, затрудненное дыхание, цианоз, ясность сознания в баллах от 0 до 5) (табл. 3). Степень тяжести при поступлении соответствовала $6,0 \pm 0,18$ баллам в основной группе и $6,4 \pm 0,2$ баллам — в контрольной. Однако, уже через 5 и 10 минут в группах наблюдалось достоверное различие (табл. 4).

Добавление к терапии ингаляции беклометазона дипропионата в дозе 100 мкг однократно в момент поступления существенно отражалось на динамике функции дыхания. В результате отмечалось более быстрое восстановление как параметров внешнего дыхания, так и других показателей.

При детальном анализе влияния беклометазона дипропионата выявлено, что если в основной группе через 35 мин уже у 97,9% больных стридор отсутствовал, то в группе контроля наблюдалась ундулирующая кривая, указывающая на крайнюю нестабильность дыхания и изменение выраженности стридора в течение

Таблица 2. Различия по длительности пребывания в стационаре

Группа	Койко-дни, $M \pm \delta$	Возраст (мес), $M \pm \delta$	Пульс (ударов в мин), $M \pm \delta$
Основная	$4,47 \pm 0,19$	$20,04 \pm 1,86$	$124,43 \pm 1,52$
Критерий Данна	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Контрольная	$6,9 \pm 0,23$	$18,45 \pm 2,84$	$127 \pm 2,04$

Рис. 3. Динамика стридора

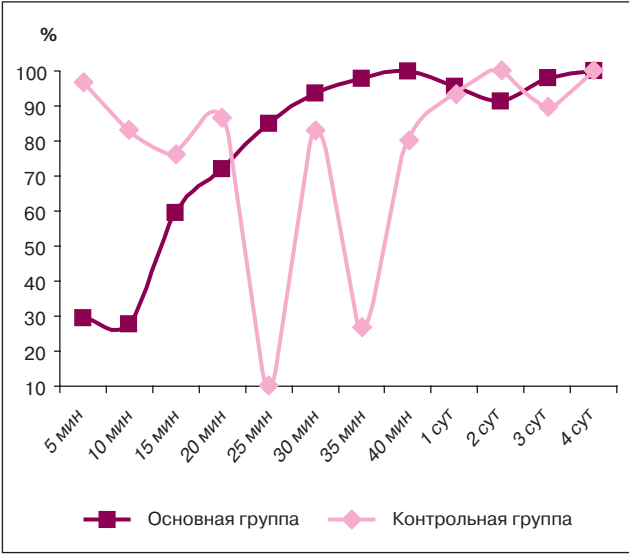


Рис. 4. Динамика ретракции

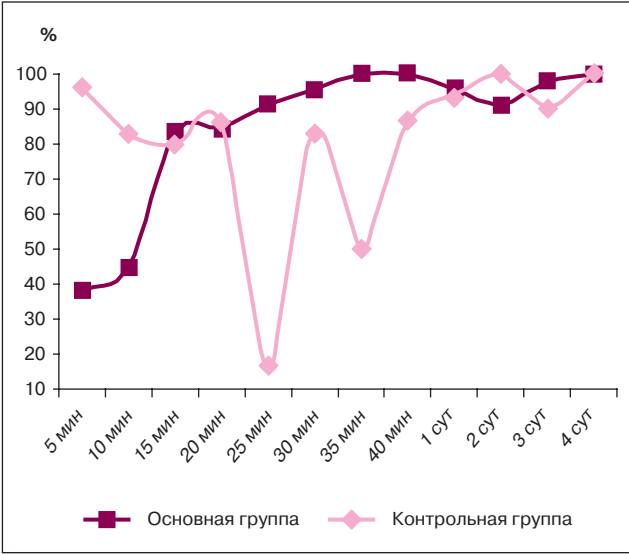


Рис. 5. Время стабилизации вдоха



Таблица 3. Балльная шкала оценки крупа по шкале Westley C.

Симптомы	Баллы
Стридор:	
Нет	0
При нагрузке	1
В покое	2
Ретракция:	
Нет	0
Слабая	1
Умеренная	2
Сильная	3
Вдох:	
Нормальный	0
Затрудненный	1
Значительно затрудненный	2
Цианоз:	
Нет	0
При нагрузке	4
В покое	5
Уровень сознания:	
Нормальный	0
Дезориентация	5

Примечание.
0–4 балла — 1 степень стеноза гортани, легкий круп;
5–10 баллов — 2 степень стеноза гортани, умеренный круп;
11–12 баллов — 3 степень стеноза гортани, тяжелый круп;
более 12 баллов — 4 степень стеноза гортани.

3 сут (рис. 3). Соответственно, аналогичная кривая отмечалась в динамике ретракции (рис. 4). Немаловажный показатель — стабилизация вдоха. Через 15 минут после ингаляции глюкокортикостероида в основной группе у 97,9% пациентов отмечался нормальный вдох, тогда как в группе контроля — наоборот, состояние больных ухудшалось до критического и нормальный вдох был констатирован лишь у 20% детей (рис. 5). Таким образом, этиологическими факторами крупа могут быть как вирусные, так и бактериальные агенты. Использование шкалы Westley C. при оценке степени тяжести крупа позволяет быстро оценить состояние больного и определить врачебную тактику. Использование ингаляции глюкокортикостероида в лечении обструктивного ларингита вирусной этиологии является патогенетически обоснованным подходом для снятия приступа крупа и приводит к объективному улучшению клинической картины. При крупе бактериальной этиологии (эпиглоттите) показано раннее назначение антибактериальной терапии.

Таблица 4. Оценка тяжести состояния детей с крупом по шкале Westley C.

День лечения	Основная группа			Контрольная группа			t при p = 95%
	абс., n	среднее значение, M	± ДИ (p = 95%)	абс., n	среднее значение, M	± ДИ (p = 95%)	
При поступлении	47	6,0	0,18	30	6,4	0,20	0,02*
Через 5 мин	33	4,1	0,21	1	10,0	–	
Через 10 мин	41	2,4	0,16	5	7,2	0,53	
Через 15 мин	35	1,0	0,10	30	5,8	0,18	
Через 20 мин	27	1,2	0,18	4	4,5	0,39	
Через 25 мин	16	0,8	0,17	28	4,0	0,20	
Через 30 мин	7	0,9	0,22	9	1,7	0,26	
Через 35 мин	4	0,3	0,15	28	1,9	0,12	
Через 40 мин	–	–	–	23	0,7	0,10	
1-е сут	45	0,2	0,06	28	0,4	0,11	0,90
2-е сут	45	0,3	0,09	27	0,1	0,07	
3-и сут	41	0,1	–	27	0,5	0,14	
4-е сутки	37	0,0	–	26	0,0	–	
5-е сутки	25	0,0	–	26	0,0	–	

Примечание.

* — параметр значим по критерию Стьюдента с достоверностью 95%.

Наше исследование позволило сделать следующие выводы:

1. В этиологии крупа основное место занимают вирусы, но возможна и бактериальная природа болезней (12,5% случаев).
2. Включение в терапию острого обструктивного ларингита вирусной этиологии ингаляций беклометазона дипропионата приводит к улучшению общего состояния больных: быстрое восстановление дыха-

ния положительно отражается на психологическом статусе ребенка.

3. Одним из важных компонентов лечения крупа является именно скорейшее восстановление дыхания. Данная тактика позволяет снизить число интубаций, практически отказаться от трахеостомий, соответственно, сократить частоту осложнений после инвазивных вмешательств, сократить сроки пребывания больных в стационаре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова Л.С., Вознесенская Н.И., Верткин А.Л. Круп // Лечащий врач. — 2003. — № 3. — С. 22–26.
2. Евдошенко Е.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит и его лечение // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 1991. — № 3. — С. 65–68.
3. Орлова С.Н., Рывкин А.И. Состояние респираторной системы у детей со стенозирующими ларинготрахеитами // Российский педиатрический журнал. — 2006. — № 6. — С. 52–55.
4. Amantea S.L., Silva A.P. Clinical management of upper airway obstruction: epiglottitis and laryngotracheobronchitis // Pediatr. — 1999. — № 75. — P. 177–184.
5. Guerrier B. Inflammation and laryngitis // Presse Med. — 2001. — V. 39–40, № 30. — P. 51–4.
6. Schupbach J., Bachmann D., Hotz M.A. Epiglottitis — a pediatric disease? // Schweiz Med. Wochenschr. — 2000. — V. 125, № 35. — 37 p.
7. Солдатский Ю.Л. Заболевания гортани // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 6–15.
8. Westley C.R., Cotton E.K., Brooks J.G. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for treatment of croup: a double-blinded study // Am. J. Dis. Child. — 1978. — № 132. — P. 484–487.

Е.А. Корниенко¹, С.Н. Минина², С.А. Фадина², Т.Б. Лобода²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей

Контактная информация:

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, президент Санкт-Петербургского педиатрического научного общества гастроэнтерологов

Адрес: 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134, тел.: (812) 701-65-74

Статья поступила: 10.03.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Инвазированность лямблиями среди детей в мире составляет, по данным ВОЗ, 15–20%. В России ежегодно регистрируется более 130 тыс. случаев лямблиоза, из которых более 70% составляют дети в возрасте до 14 лет. Проведенное авторами обследование 124 детей с лямблиозом показало, что лямблиоз у детей всегда вызывает формирование хронического дуоденита, в 55% случаев с лимфостазом, в 45% — с атрофией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Хронический дуоденит при лямблиозе в 40% сопровождается дуоденогастральным рефлюксом, в 88% — развитием лактазной недостаточности, в 81% — функциональными расстройствами билиарной системы и во всех случаях — нарушением микробиоценоза кишечника. Наряду с клиническими проявлениями болезни ученые изучили иммунологические изменения у детей с лямблиозом, а также оценили информативность различных методик диагностики, эффективность медикаментозного лечения. Авторы продемонстрировали, что монотерапия любым из противолямблиозных препаратов (метронидазол, нифуратель, альбендазол) имеет низкую эффективность. Мощным комплексным действием на многие звенья патогенеза лямблиоза обладают *Saccharomyces boulardii*.

Ключевые слова: лямблиоз, инвазия, копроскопия, *Saccharomyces boulardii*.

Лямблиоз (син.: *Gardiasis*) — наиболее широко распространенная протозойная патология у детей. Согласно определению ВОЗ, под лямблиозом подразумевается любой случай инвазии лямблиями, как клинически явный, так и бессимптомный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным ВОЗ, инвазированность лямблиями среди детского населения в мире составляет 15–20% [1]. Лямблиоз выявляется во всех странах мира, но наиболее распространен в странах Африки, Азии и Северной

Е.А. Kornienko¹, S.N. Minina², S.A. Fadina², T.B. Loboda²¹ Saint-Petersburg State Pediatrics Medical Academy² Children's City Clinical Hospital No. 5 Named After N.F. Filatov, Saint-Petersburg

Clinical picture, diagnostics and treatment of giardiasis in children

According to the WHO, giardiasis incidence rate in children in the world is 15 to 20%. In Russia, over 130,000 cases of giardiasis are registered annually, of which children under 14 years account for more than 70%. The study of 124 children with giardiasis conducted by the authors has shown that giardiasis in children always triggers development of chronic duodenitis, in 55% of cases that coupled with lymphostasis, in 45% — that with atrophy of duodenum mucous lining. In 40% of cases, chronic duodenitis with giardiasis is accompanied with duodenogastric reflux, in 88% — with development of lactase deficiency, in 81% — by functional biliary system distress and in all cases with intestinal tract microbiocenosis distress. Along with clinical manifestations of the disease, the researchers have studied immunological modifications in children with giardiasis, and have evaluated the information content of various diagnostic techniques, efficiency of medication. The authors have demonstrated that monotherapy with any of anti-giardiasis drugs (metronidazole, nifuratel, albendazole) has low efficiency. *Saccharomyces boulardii* have a powerful comprehensive effect on many links of giardiasis pathogenesis.

Key words: giardiasis, infestation, scatoscopy, *Saccharomyces boulardii*.

Америки. В России ежегодно регистрируется более 130 тыс. случаев лямблиоза, из которых более 70% составляют дети в возрасте до 14 лет [2]. Результаты эпидемиологических исследований по распространенности лямблиоза очень вариабельны и зависят от возраста, территории и экономических условий проживания обследуемого населения, сезона года, качества воды, а также от применяемых диагностических методов. При оценке территориального распределения лямблиоза в различных регионах России установлено, что самый высокий уровень среднесезонных показателей заболеваемости отмечен в Санкт-Петербурге. Инвазированность детей, посещающих детские учреждения, по данным Т.Ю. Бандуриной и В.Н. Самариной (2000), составила 35% [3]. Столь высокая заболеваемость лямблиозом в Санкт-Петербурге объясняется наиболее благоприятными для распространения лямблий климатическими условиями: прохладным и влажным климатом и наличием больших водоемов с затрудненным водообменом в акватории. Было обследовано 280 детей гастроэнтерологического отделения с жалобами на боли в животе. Распространенность лямблиоза, по данным обследования, составила 53%, что позволяет отнести эту инвазию наряду с хеликобактериозом к группе наиболее частых причин гастроэнтерологической патологии у детей. Заражение лямблиями обычно происходит путем попадания цист в желудочно-кишечный тракт ребенка. От больного человека во внешнюю среду выделяется огромное количество цист лямблий: с 1 г фекалий ребенка может выделяться 200–250 тыс. цист. Цисты устойчивы к воздействию кислоты, поэтому свободно преодолевают желудочный барьер. Инокуляционная доза для взрослых составляет от 10 до 100 цист. Лямблии могут передаваться от человека к человеку контактным путем, «из рук в руки». Обращает на себя внимание тот факт, что у всех детей, имеющих вредную привычку держать пальцы во рту, грызть ногти, карандаши, ручки и т.д., почти в 100% случаев выявляют лямблии. С учетом устойчивости цист во внешней среде при недостаточной санитарной культуре становится очевидной высокая степень вероятности заражения всех членов семьи ребенка, а также детей в детских коллективах. Высокая распространенность лямблиоза объясняется возможностью заражения водным путем. Многие бытовые водоочистительные фильтры не задерживают частицы меньше 10 мк и, соответственно, не способны полностью очистить воду от цист лямблий. При загрязнении водопроводной воды цисты сохраняются до 3 мес. Используемые для очистки воды обычные концентрации хлора не оказывают губительного воздействия на цисты лямблий.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Представители рода *Giardia trophozoites* в настоящее время классифицированы в 3 вида на основе морфологических критериев: *G. muris*, *G. agilis* и *G. intestinalis*, а среди *G. intestinalis* выделяют около десятка подвидов. Патогенной для человека и большинства млекопитающих считается только *G. lamblia*. Доказательств того, что 2 других вида могут вызывать заболевания у людей, нет. *G. muris* инфицирует главным образом грызунов, птиц и рептилий, а *G. agilis* найдена только у амфибий. Различные штаммы *G. intestinalis*, включая *G. lamblia*, в настоящее время типированы с помощью изоферментного анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции экзистации *in vitro* и культурального метода. Эти исследования обнаружили внутривидовые различия паразита, а изоэлектронное выделение белка трофозоида из 10 человеческих и животных источников подтвер-

дило гетерогенность в этих подвидах. Полученные данные ставят под сомнение возможность заражения человека *G. intestinalis* от животных.

Расшифровкой генома лямблий занимались ученые из Лаборатории морской биологии штата Массачусетс, США. В ходе экспериментов Н. Morrison и ее коллегам удалось обнаружить несколько особых белков *G. lamblia*, которые могут служить потенциальной мишенью для воздействия лекарств. По строению эти белки значительно отличаются от человеческих, поэтому прицельно воздействующие на них лекарственные препараты, если таковые будут созданы, станут безопасны для человека [4]. Еще одно важное наблюдение касалось генов, с помощью которых лямблии могут уклоняться от иммунных атак организма хозяина. Это происходит вследствие постоянного изменения белков, расположенных на поверхности клетки. Гены, кодирующие эти белки у лямблий, разбросаны по всему геному, тогда как у других паразитов они концентрируются в одном месте [4]. Вероятно, этим свойством можно объяснить хроническое течение паразитоза у большинства больных.

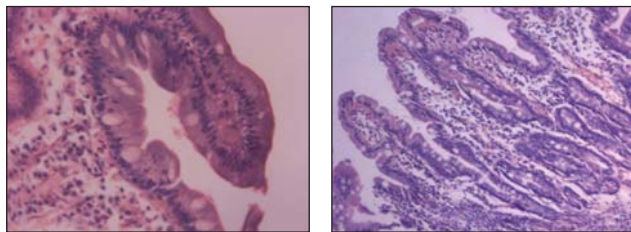
Местом обитания лямблий в организме человека является тонкая кишка, где паразиты прикрепляются к щеточной кайме эпителия и тем самым могут способствовать развитию структурных и функциональных нарушений кишечника. Данные о характере поражения слизистой оболочки тонкой кишки при лямблиозе весьма противоречивы: одни авторы указывают на высокую частоту развития атрофии, другие не обнаруживают значимых изменений у большинства инвазированных пациентов.

Проведенное нами эндоскопическое и морфологическое обследование 124 детей с лямблиозом в возрасте от 3 до 17 лет показало, что структурные изменения слизистой оболочки тонкой кишки развиваются в 100% случаев. Эндоскопически слизистая оболочка желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у большинства больных не имела никаких патологических изменений, в ряде случаев отмечалась лишь незначительная гиперемия. В то же время в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки во всех случаях наблюдались явления дуоденита (гиперемия, отек, сглаженность складок), в 55% дуоденит сопровождался лимфостазом (белесый налет на поверхности слизистой оболочки тонкой кишки, симптом «манной крупы»). Лимфостаз в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки оказался признаком, свойственным лямблиозу (специфичность = 96%), поэтому наличие этого эндоскопического симптома у ребенка должно вызывать у врача подозрение на лямблиоз и побуждать к дальнейшему поиску паразита.

Гистологическое исследование биоптатов из дистальных отделов двенадцатиперстной кишки при лямблиозе (рис. 1) выявило у всех больных дуоденит с субатрофией либо атрофией ворсинок. Углубление крипт отмечалось у 30% пациентов. Повышение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) обнаружено у всех обследованных детей, но варьировало по степени выраженности. Лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки в большинстве случаев была значительной (80% обследованных детей), в остальных 20% случаев — умеренной. Примесь нейтрофилов в слизистой оболочке тонкой кишки отмечена у всех обследуемых детей, чаще встречалась густая нейтрофильная инфильтрация (85% случаев), у всех больных в инфильтрате присутствовали также эозинофилы.

Таким образом, морфологически лямблиоз всегда сопровождается хроническим дуоденитом, у половины детей — с признаками атрофии ворсин, у трети — с углублением крипт, практически во всех случаях имеется увеличение

Рис. 1. Морфологическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при лямблиозе



количества МЭЛ, плотная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Патологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки при лямблиозе сопровождаются нарушением ее функций, и это было также отмечено у наблюдаемых нами пациентов. Так, у большинства из них были обнаружены моторные нарушения двенадцатиперстной кишки, а также вторичная лактазная недостаточность.

Диагностика лактазной недостаточности у детей с лямблиозом проводилась с помощью водородного дыхательного теста (ООО «АМА», Санкт-Петербург), гликемической кривой с нагрузкой лактозой и оценки лактазной активности в биоптате двенадцатиперстной кишки с использованием экспресс-теста производства «БИОХИТ», Финляндия.

Результаты водородного теста, лактозной кривой и активности лактазы в биоптате двенадцатиперстной кишки мы сравнили между собой. При наличии признаков лактазной недостаточности по 2 из них устанавливался указанный диагноз. В соответствии с этими критериями лактазная недостаточность выявлена у 88% детей с лямблиозом. Клинические симптомы диареи после приема лактозы наблюдались у 66% пациентов, снижение или отсутствие активности лактазы в биоптате обнаружено у 80%, «плоская» гликемическая кривая после приема лактозы отмечена у 85%, положительный результат водородного теста — у 77% детей.

Дуоденит, развивающийся при лямблиозе, сопровождается не только воспалительными и атрофическими изменениями слизистой оболочки, но и спазмом и дис-

моторикой двенадцатиперстной кишки и, как следствие, повышением интрадуоденального давления. Моторные нарушения могут проявляться дуодено-гастральным рефлюксом, который был выявлен нами при эндоскопии у 40% детей с лямблиозом. Дуоденит и дуоденальная гипертензия являются одной из ведущих причин развития функциональных расстройств билиарного тракта, в частности дисфункции сфинктера Одди. Признаки данной патологии в результате проведения эхохолестистографии обнаружены у 81% детей с лямблиозом, у 29% из них отмечено также повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, что может быть косвенным признаком внепеченочного холестаза.

МИКРОБИОЦЕНОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С ЛЯМБЛИОЗОМ

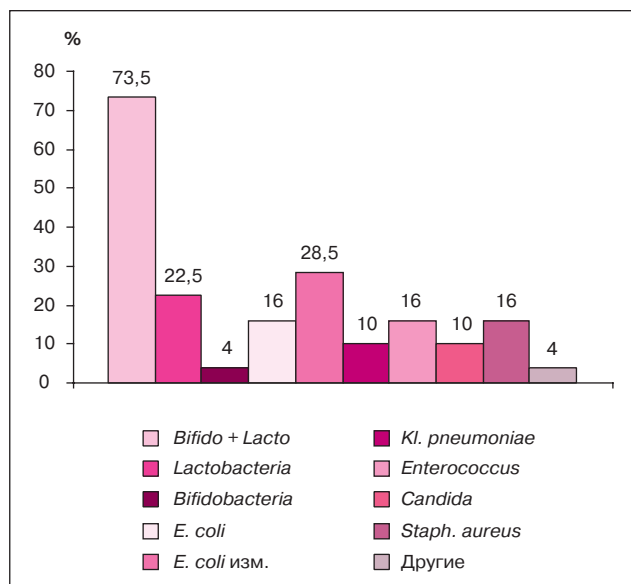
Микробиологическое исследование кала показало, что у всех больных лямблиозом имеются изменения кишечного биоценоза (рис. 2). У 73,5% пациентов при посеве кала отмечено снижение количества лактобацилл и бифидобактерий, у 22,5% — снижение только лактобацилл, у 4% — снижение только бифидобактерий. Снижение количества кишечной палочки отмечено у 67% детей, отсутствие *E. coli* с полноценными свойствами — у 16%. У 34% обследованных детей отмечен рост различных условно-патогенных бактерий, в том числе у 28,5% пациентов — *E. coli* с измененными биохимическими свойствами, у 10% — *Kl. pneumonia*, у 16% — *St. aureus*, у 10% — грибов рода *Candida*.

Таким образом, лямблиоз всегда сопровождается вторичным нарушением микробиоценоза кишечника, который проявляется снижением нормальной лакто- и бифидофлоры, появлением *E. coli* с измененными биохимическими свойствами, усилением роста различной условно-патогенной микрофлоры. Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, моторные нарушения кишечника, недостаточное поступление желчи могут объяснять вторичные нарушения кишечного биоценоза при лямблиозе. Немаловажную роль могут играть также иммунологические особенности организма хозяина и характер иммунного ответа на паразитарную инвазию.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЯМБЛИОЗА

Проведенное нами иммунологическое исследование детей с лямблиозом включало оценку в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки уровня провоспалительных интерлейкина 8 (ИЛ 8), гамма-интерферона (ИФН γ), и противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10), а также секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне. Оно показало, что у 80,5% больных детей был значительно повышен уровень противовоспалительного цитокина ИЛ 10 (в среднем $144,3 \pm 50,4$ пг/мг). Повышение уровня провоспалительного хемокина ИЛ 8 отмечено у 61% детей (средний уровень — $191,6 \pm 43,4$ пг/мг), ИФН γ был повышен лишь у 5,5% больных, а его средний уровень не превышал норму и составил $33,2 \pm 12,3$ пг/мг. Уровень sIgA в слюне был снижен у 45% больных, но средний уровень не отличался от нормы и составил $185,6 \pm 31,1$; у 10% пациентов отмечено повышение sIgA. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10/ИФН γ) составило 6,8, т.е. в слизистой оболочке тонкой кишки значительно преобладали противовоспалительные цитокины. На фоне монотерапии противолямблиозным препаратом отмечено некоторое снижение всех цитокинов. Но снижение уровня цитокинов при эффективном и неэффективном лечении лямблиоза отличалось (рис. 3): при эффективном лечении (эрадикации лямблий) отмечено значительное снижение ($p < 0,05$) уровня противо-

Рис. 2. Частота изменений микробиоценоза кишечника при лямблиозе



воспалительного цитокина ИЛ 10; уровень ИЛ 8 лишь немного снижался, при неэффективном лечении уровень всех цитокинов менялся незначительно. sIgA до лечения составлял $185,1 \pm 15,6$ мкг/мл, после эффективного лечения — $173,7 \pm 10,5$ мкг/мл, после неэффективного — снизился до $142,3 \pm 5,9$ мкг/мл ($p > 0,05$).

Таким образом, воспалительная реакция в слизистой оболочке тонкой кишки при лямблиозе характеризуется неравномерным повышением уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Преимущественное повышение последних свидетельствует о доминировании дифференцировки Т хелперов по Th2-типу. Такой тип реакций в целом характерен для паразитозов и аллергии. Возможно, свойственное лямблиозу превалирование Th2-ответа объясняет склонность больных к аллергическим реакциям, а также эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки тонкой кишки. Недостаточный провоспалительный Th1-ответ в сочетании со снижением уровня sIgA, вероятно, способствует длительному хроническому течению лямблиоза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЯМБЛИОЗА

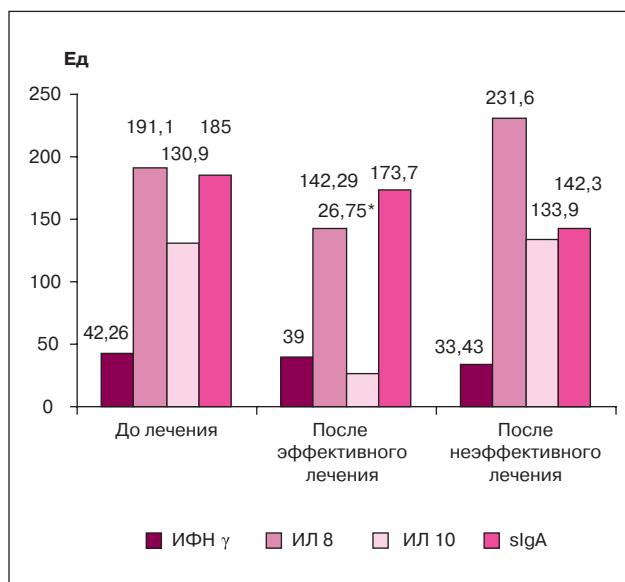
Несмотря на широкую распространенность лямблиоза и многочисленные описания в литературе, существуют весьма противоречивые представления о его клинических проявлениях. Некоторые авторы рассматривают течение лямблиоза как инфекционный процесс: с типичным инкубационным периодом, периодом острых проявлений, хронизации и реконвалесценции [4]. Другие — выделяют отдельные формы лямблиоза: кишечную, гепато-билиарную, желудочную, сердечно-сосудистую и нервную [5].

Проведенный нами анализ клинических проявлений лямблиоза показал, что ведущими симптомами у всех пациентов с лямблиозом являются боли в животе, только 15% детей с подтвержденным диагнозом не предъявляли подобных жалоб. Самой частой локализацией болей была область пупка (53,1% пациентов), боли в правом подреберье беспокоили 15,6% детей, на боли в области левого подреберья жаловались 12,6%, в нижних отделах живота — 6,25% детей. Более половины (62,5%) детей не связывали боль с приемом пищи, возникновение болей после еды беспокоило 21,8% пациентов, болей натощак — 15,6% детей. Боли обычно были умеренной интенсивности и продолжительности. Анализ характера диспепсических расстройств показал, что ведущим из них является повторяющаяся или упорная диарея (у 72% пациентов), изжога встречается редко — лишь у 9,5% детей, отрыжку отмечали 14,3% больных, тошнота наблюдалась у 33% обследованных, рвота — у 24%.

Анализ возрастных особенностей показал (рис. 4), что локализация болей в животе при лямблиозе зависит от возраста: в дошкольном возрасте боль чаще локализуется в области пупка, у подростков — в области эпигастрия и подреберья. Частота и интенсивность болей в животе имеют тенденцию к нарастанию с возрастом. Анализ возрастных особенностей диспепсических расстройств свидетельствует, что для больных лямблиозом в любом возрасте наиболее характерным симптомом является диарея. Диспепсические расстройства, обусловленные дисмоторикой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как изжога, отрыжка, тошнота, встречаются чаще у детей старшего возраста, тогда как случаи рвоты с возрастом становятся реже.

При объективном осмотре больных лямблиозом мы обратили внимание на высокую частоту симптома пигментации области пупка и белой линии живота. Этот симптом имеет 100% специфичность и 78% чувствительность.

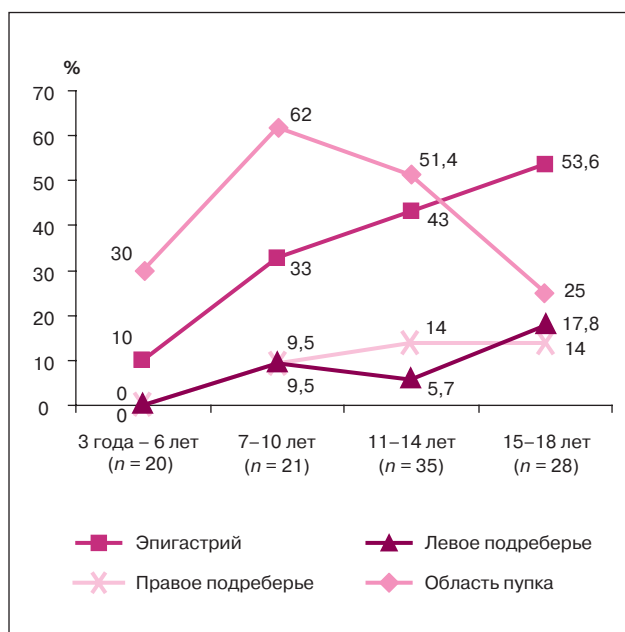
Рис. 3. Изменение уровней ИФН γ , ИЛ 8, ИЛ 10 в СОТК и sIgA в слюне в зависимости от эффективности лечения



Примечание.

ИФН — интерферон; ИЛ — интерлейкин; sIgA — секреторный иммуноглобулин А.

Рис. 4. Локализация болей при лямблиозе в зависимости от возраста



Оценка физического развития детей с лямблиозом показала, что только половина из них имеет нормальные показатели, у остальных отмечаются хронические расстройства питания в виде белково-калорийной недостаточности I и II степени, с возрастом степень ее выраженности нарастает.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто при лямблиозе встречаются патология нервной и сердечно-сосудистой систем, а также аллергические болезни. Реакции на пищевые аллергены отмечены у 81% пациентов, преимущественно в младшей и средней возрастных группах. У трети детей наблюдалась эозинофилия.

Обнаруженные у больных лямблиозом астено-невротический синдром, проявления аллергии и вегетовисцеральных дисфункций во всех случаях сочетались с болевым и диспептическим абдоминальными синдромами, что не позволило нам выделить отдельные клинические формы лямблиоза. В то же время высокая частота этих синдромов указывает на несомненную связь их развития с этой паразитарной инвазией и дополняет ее клиническую картину. Таким образом, по нашему мнению, выделение отдельных клинических форм, как и фаз течения лямблиоза у детей, не подтверждается практикой. В то же время сочетание типичного болевого и диспептического синдромов с астено-невротическими жалобами, а также появление или усиление на этом фоне аллергических реакций и эозинофилии свидетельствует в пользу высокой вероятности лямблиоза. Обнаружение пигментации области пупка и белой линии живота является весьма специфичным симптомом лямблиоза, при обнаружении которого необходимо продолжить поиск паразитов.

ДИАГНОСТИКА

Несмотря на то что лямблиоз известен уже давно, до сих пор существуют серьезные проблемы в его диагностике. Традиционно диагноз устанавливают по обнаружению цист или трофозоитов в образцах фекалий или дуоденальном содержимом [6]. Эффективность простой микроскопии кала составляет около 50% из-за характерной прерывистости в цистовыделении, связанной с особенностями размножения трофозоитов лямблий [7]. Длительность «немых» промежутков составляет 8–12 дней, по мнению некоторых специалистов — до 14 дней [8]. Причина прерывистого выделения цист не изучена, многие видят ее в изменении иммунореактивных свойств макроорганизма. Сложность представляет также идентификация атипичных цист. Точность диагностики повышается при повторных исследованиях, поэтому многие авторы рекомендуют проводить обследование трехкратно. Для лучшей визуализации цист рекомендуют окрашивание мазка 1% раствором Люголя. В связи со сложностями диагностики лямблиоза в последние годы активно разрабатываются новые, более эффективные методы. В частности, в настоящее время

на практике используют выявление специфических антигенов в фекалиях и специфических антител в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) [9]. Чувствительность и специфичность этих иммунологических методов варьируют в зависимости от состава и качества использованных диагностических наборов. В частности, существует проблема перекрестных реакций антигенов лямблий с другими паразитарными и соматическими антигенами, которые дают ложноположительные результаты. Поэтому для повышения надежности и достоверности диагностики лямблиоза рекомендуется комплексное применение тестов на антитела и антигены [10]. В последние годы появилась возможность и для молекулярно-генетической диагностики лямблиоза методом ПЦР.

Мы провели сравнительную оценку информативности этих методов диагностики. Результаты иммуноферментного анализа крови на наличие антител к лямблиям, проведенного у 124 человек (104 — положительных при копроскопии и 20 — отрицательных), совпали с микроскопией кала в 38 положительных и 19 отрицательных случаях, процент совпадения составил 45,9%. Информативность метода ИФА на определение в сыворотке крови антител к лямблиям оказалась невысокой: чувствительность метода составила — 36,5%, специфичность — 95%.

Среди сравниваемых иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования кала наиболее высокой точностью обладал метод ПЦР: из 70 проб исследования (52 положительных при копроскопии и 18 отрицательных) совпали 41 положительный результат и 16 отрицательных. В 2 случаях при отрицательных пробах при микроскопии выявлена положительная реакция ПЦР. Процент совпадения составил 81,4%, это достоверно выше ($p < 0,05$) других сравниваемых методов. При проведении ИФА кала у 80 человек (49 положительных при копроскопии и 31 отрицательный) результаты совпали в 10 положительных пробах и 29 отрицательных. У 2 человек при отрицательной микроскопии копрофилтрат ИФА кала был положительным. Процент совпадения составил 48,75%.

Чувствительность и специфичность методов рассчитывались с учетом того, в какую группу (положительную или отрицательную) отнесен каждый пациент. Положительным результат считался при обнаружении лямблий в кале любым из 3 прямых методов: копроскопия, ИФА, ПЦР (рис. 5).

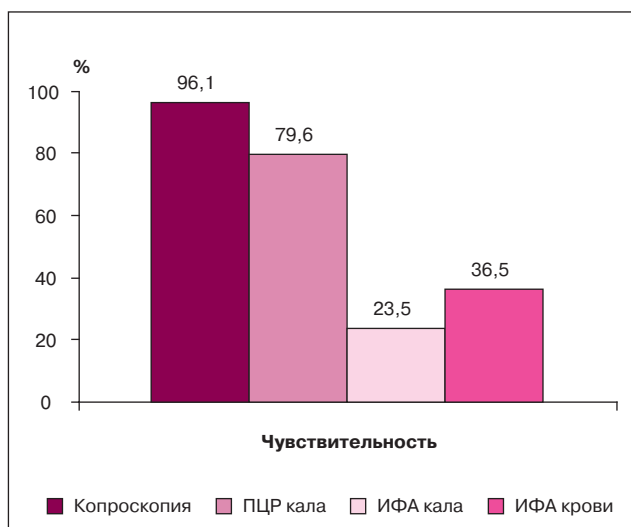
Поскольку визуальное обнаружение лямблий в кале является прямым доказательством лямблиоза, специфичность копроскопии можно считать 100%. Наше исследование показало, что при соблюдении правильной методики приготовления препаратов данный метод обладает высокой чувствительностью, которая составляет 96,1%. Прогностическая значимость положительного результата копроскопии составила 100%, отрицательного — 91,8%. Таким образом, наиболее информативными методами диагностики лямблиоза являются: метод копроскопии с окраской 1% раствором Люголя и ПЦР копрофилтрат. ИФА кала и крови имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность. Обнаружение антител к лямблиям в крови, по нашему мнению, недостаточно для постановки диагноза и должно являться основанием для более тщательного поиска паразитов в кале методами копроскопии или ПЦР.

ЛЕЧЕНИЕ

Основными противоямблиозными препаратами, которые в настоящее время применяются на практике, являются:

- метронидазол (Трихопол, Флагил, Эфлоран) курсом 10 дней в дозе 15–20 мг/кг в сутки. Возможны побочные реакции: тошнота, рвота, понос, сухость и метал-

Рис. 5. Сравнительная чувствительность методов диагностики лямблиоза



Примечание.

ПЦР — полимеразная цепная реакция;

ИФА — иммуно-ферментный анализ.

ЭНТЕРОЛ®

Saccharomyces boulardii

Восстановит
полный спектр нормальной
микрофлоры, даже в сложных случаях:
при кандидозе, пролиферации
Clostridium difficile и т.д.¹

Предотвратит диарею
и дисбактериоз при
антибактериальной терапии²

Вылечит острую инфекционную
диарею, независимо от этиологии³

Снизит частоту рецидивов
при колитах, в том числе,
обусловленных *Cl. difficile*,
болезни Крона⁴

Предупредит развитие
диареи путешественников⁵

Надёжно
и бережно
защитит от
любой диареи!

Взрослые и дети
старше 3-х лет:
1 капсула 1–2 раза в сутки
в течение 7–10 дн.
Дети от 1 года до 3-х лет:
1 капсула 1–2 раза в сутки
в течение 5 дней.

Представительство компании «БИОКОДЕКС АО»
115191, г. Москва, 4-й Рощинский пр-д, д. 20, стр. 6
Тел.: (495) 783 26 80, факс: (495) 783 26 81

BIOCODEX

1 – WHO Drug Information. – 1995. – № 9 (1). – P. 15–16. Vandenplas Y. Clinical use of probiotics. Mith and Reality.
2 – Surawicz C.M. et al. // Gastroenterology. – 1989. – № 96. – P. 981–988.
3 – CETINA-SAURI et al. // Annales de Pediatrie. – 1994. – № 41(6). – P. 397–400.
4 – McFarland L.V. et al. // JAMA. – 1994. – № 271(24). – P. 1913–1918.
5 – KOLLARITSCH H. et al. Travel Medicine International. – 1989. – P. 9–17.

лический привкус во рту, головная боль, аллергические сыпи, зуд, гиперемия лица;

- **нифуратель** (Макмирор) в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 7–10 дней. Побочные реакции на препарат наблюдаются значительно реже: могут быть диспепсические расстройства, аллергические реакции;
- **альбендозол** (Немозол) — противогельминтный препарат широкого спектра действия, основной механизм действия которого связан с ингибирующим эффектом на полимеризацию β -тубулина, которая ведет к деструкции цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов; изменяет течение биохимических процессов (подавляет утилизацию глюкозы), блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель. При лямблиозе препарат назначают детям старше 2 лет из расчета 10–15 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней.

Мы оценили эффективность этих препаратов у детей с лямблиозом: 43 человека получали нифуратель (Макмирор) в дозе 15 мг/кг 2 раза в день (максимальная доза 400 мг 2 раза в день) курсом 10 дней; 64 человека — метронидазол (Трихопол) в дозе 20 мг/кг 2 раза в день (максимальная доза 500 мг 2 раза в день) курсом 10 дней; 22 человека — альбендозол (Немозол) в дозе 10 мг/кг 1 раз в день (максимум 400 мг 1 раз в день) курсом 7 дней.

Монотерапия всеми примененными нами противолямблиозными препаратами оказалась не достаточно эффективной во всех 3 исследуемых группах. Эрадикация лямблий была достигнута при монотерапии Макмирором у 21,4% больных, Трихополом — у 12,5%, Немозолом — у 33%. При самой низкой эффективности лечение Трихополом сопровождалось самым большим числом побочных реакций: тошнотой (14%), металлическим вкусом во рту (18%). У 1 ребенка (2,5%), получавшего Макмирор, отмечена аллергическая сыпь. Побочных реакций на Немозол не было ни у одного из получавших его детей.

Вопросы совершенствования лечения лямблиоза остаются актуальными и требуют поиска новых подходов, поскольку широко применяемые препараты группы нитроимидазолов и нитрофуранов теряют свою эффективность в связи с растущей к ним резистентностью паразитов [11–13]. Одним из перспективных направлений противолямблиозной терапии является применение пробиотиков. Как показали наши предварительные исследования [14], назначе-

ние пробиотиков на фоне противолямблиозного препарата переключает дифференцировку Th0 с Th2-ответа, свойственного лямблиозу, на Th1. Это сопровождается усилением фагоцитарной активности, увеличением уровня IgA и, как следствие, повышением эффективности лечения.

Среди современных пробиотиков только один — *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), обладает наряду с общими для всех препаратов этой группы иммуномодулирующими свойствами прямым противолямблиозным действием. Это действие было доказано в ряде работ [15]. Так, в исследовании S.A. Sessirbellioglu и соавт. (2006) [16] монотерапия *S. boulardii* была сравнима по эффективности с метронидазолом, а совместное назначение этих препаратов приводило к эрадикации лямблий в 100% случаев. В эксперименте антимикробное действие лиофилизированных *S. boulardii* было продемонстрировано в отношении множества патогенных микроорганизмов, вирусов, грибов и простейших: *Rotavirus*, *Cl. difficile*, *Candida albicans*, *Candida crusei*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. Столь широкий круг действия позволяет использовать *S. boulardii* как для лечения острых диарей, так и для устранения дисбактериоза, который, как уже указывалось выше, в 100% случаев сопровождается лямблиозом. *S. boulardii* обладают природной антибиотикоустойчивостью, что позволяет назначать препарат на фоне лечения противолямблиозными препаратами. Лиофилизированные *S. boulardii* выделяют полиамины: спермин и спермидин — гормоноподобные субстанции, стимулирующие регенерацию кишечного эпителия. Это сопровождается повышением ферментативной активности кишечника за счет стимуляции выработки мембранных ферментов: лактазы, сахаразо-изомальтазы, мальтазы. Учитывая высокую частоту вторичной лактазной недостаточности при лямблиозе, это действие препарата также имеет большое практическое значение.

Столь мощное комплексное воздействие *S. boulardii* на многие звенья патогенеза лямблиоза выводит Энтерол из общего ряда пробиотиков, позволяя рассматривать его в качестве биотерапевтического агента с широким потенциалом лечебных свойств. Энтерол при лямблиозе назначается детям в дозе от 500 до 1000 мг в сутки в зависимости от возраста, курс — от 10 до 14 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая паразитология. ВОЗ, Женева, 2002. — С. 231–240.
2. Бельмер С.В. Лямблиоз у детей // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 3. — С. 141–144.
3. Бандурина Т.Ю., Самарина В.Н. Лямблиоз у детей: Пособие для врачей. — СПб., 2000. — 38 с.
4. Корниенко Е.А., Минина С.Н. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей: Пособие для врачей. — СПб., 2008. — 36 с.
5. Шабалов Н.П., Староверов Ю.И. Лямблиоз у детей // Новый медицинский журнал. — 1998. — № 3. — С. 22–26.
6. Агафонова Е.В., Долбин Д.А., Куликов С.Н. и др. Современные аспекты диагностики лямблиоза у человека // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 17. — С. 146–149.
7. Adam R.D. Biology of *Giardia lamblia* // Clinical Microbiology Reviews. — 2001. — V. 14. — P. 447–475.
8. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В. и др. Лямблиоз: Учебное пособие. — М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2003. — 34 с.
9. Faubert G. Immune Response to *Giardia duodenalis* // Clinical Microbiology Reviews. — 2000. — V. 1. — P. 35–54.
10. Pennardt M., Cox F.E. Human parasitology. Giardiasis // Clin. Microbiol. Rev. — 2006. — V. 15, № 4. — P. 595–612.
11. Gardner T.B., Hill D.R. Treatment of giardiasis // Clinical Microbiology Reviews. — 2001. — № 14. — P. 114–128.
12. Escobedo A.A., Nunez F.A., Moreira I. Comparison of chloroquine, albendazole and tinidazole in the treatment of children with giardiasis // Annals of Tropical Medicine & Parasitology. — 2003. — V. 97, № 4. — P. 367–371.
13. Nash T.E. Treatment of *Giardia lamblia* infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2001. — V. 20. — P. 193–196.
14. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Калинина Н.М. и др. Современное течение лямблиоза // Вопросы детской диетологии. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 6–11.
15. Castaneda C., Garcia E., Santa Cruz M. et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis // Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría. — 1995. — V. 2. — P. 12.
16. Sesirbellioglu S.A., Ulcay A., Can M., Erdern M. et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia* // Scand. J. Infect. Dis. — 2006. — V. 38, № 6–7. — P. 479–481.

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ЦЕНТР ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО СЫРЬЯ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

(Аттестат аккредитации ИЛЦ №ГСЭН.RU.ЦОА.140 от 17.07.2008 г.,
регистрация в Госреестре № РОСС. RU.0001.510328 от 17.07.2008 г.,
срок действия до 17.07.2013 г.)

Испытательный лабораторный центр предлагает сотрудничество в области проведения аналитических исследований продовольственного сырья и пищевых продуктов.

ОБЛАСТЬ АККРЕДИТАЦИИ

Название продукции, объектов исследования

- Хлебобулочные и макаронные изделия
- Продукция сахарной промышленности
- Продукция масложировой промышленности
- Продукция консервов и овощесушильной промышленности
- Продукция винодельческой промышленности
- Крахмал и крахмалопаточная промышленность
- Продукция чайной промышленности
- Продукция мясной и птицеперерабатывающей промышленности, включая яйцопродукты
- Продукция молочной и маслосыродельной продукции
- Продукты общественного питания
- Продукция рыбной промышленности, морепродукты, консервы, пресервы из рыбы и нерыбных объектов промысла
- Продукция мукомольной — крупяной промышленности
- Масличные культуры
- Овощи, фрукты, грибы, орехи
- Продукция пчеловодства
- Продукция детского питания

Определяемые показатели

1. Исследования пищевой ценности

- Белок, общий азот
- Жир, жирные кислоты свободные в маслах (кислотное число), жирные кислоты свободные в жире, выделенные из продукта (кислотное число выделенного жира). Перекисное число в маслах
- Перекисное число в жире, выделенном из продукта
- Неомыляемые вещества в жире (%)
- Жирнокислотный состав жирового продукта (отн. %)
- Жирнокислотный состав жира, выделенного из продукта (абс. кол-во)
- Идентификация фальсификации молочного жира в жировых продуктах
- Идентификация фальсификации молочного жира в нежировых продуктах

- Витамины
- Витамин А
- Витамин Е
- Каротиноиды
- Аскорбиновая кислота
- Витамин В₁
- Витамин В₂
- Витамин В₆
- Йод
- Влажность
- Зола

2. Санитарно-химические исследования

- Бенз(а)пирен
- Свинец, кадмий, медь, цинк, олово
- Ртуть
- Мышьяк
- N-нитрозамины
- Нитраты
- Нитриты
- Гистамин
- Хлорорганические пестициды
- Фосфорорганические пестициды
- Полихлорированные бифенилы
- Симм-триазин
- Патулин
- Дезоксиниваленон, зеараленон
- Т2-токсин
- Афлатоксин М1
- Афлатоксин В1

3. Химические исследования

- Кофеин
- Алкогольные напитки на соответствие ГОСТ
- Органические кислоты
- Хлорид натрия
- Оксиметилфурфурол

4. Радиологические исследования

- Стронций — 90
- Цезий — 137

Лаборатория располагает современным оборудованием для проведения физико-химических анализов. В проводимых исследованиях используется высокоэффективная жидкостная хроматография с детекторами различной селективности, газовая хроматография: детекторы электронного захвата, пламенно-ионизационные детекторы, термоионный детектор, радиометрический измерительный комплекс.

Руководитель ИЛЦ — Текшева Любовь Михайловна

Тел. (495) 916-12-85; Факс: (495) 917-90-27

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5

Заместитель руководителя ИЛЦ — Барсукова Светлана Анатольевна

Тел. (495) 916-12-85; Факс: (495) 917-90-27; Моб. тел. 8-916-235-43-97

А.Е. Наушабаева¹, К.А. Кабулбаев¹, А.Л. Румянцев², В. Бройке³, Й. Эрих⁴

¹ Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, Алматы, Казахстан

² Российская детская клиническая больница, Москва

³ Институт патологии Высшей медицинской школы Ганновера, Германия

⁴ Детская клиника Высшей медицинской школы Ганновера, Германия

Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей

Контактная информация:

Йохан Эрих, профессор, заведующий отделением нефрологии, гепатологии и метаболических болезней детского возраста Детской клиники Высшей медицинской школы Ганновера

Адрес: 30625, Германия, Ганновер, ул. Карл-Нюрнберг, 1, e-mail: ehrich.jochen@mh-hannover.de

Статья поступила: 07.04.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

48

В обзоре представлены основные и уточняющие методы диагностики, применяемые для верификации повреждения почек у детей. Кроме того, показаны недостатки старых и возможности новых методов диагностики. В работе представлены алгоритмы диагностики, которые, базируясь на данных новых и старых методов исследования, позволяют: во-первых, диагностировать уровни почечного повреждения; во-вторых, определить этиологию болезни и, в-третьих, оценить стадию нарушения почечной функции.

Ключевые слова: болезни почек, диагностика, симптомы поражения почек, дети.

Врожденные и приобретенные заболевания почек в детском возрасте встречаются часто. Около 10% девочек и 5% мальчиков до 18 лет переносят одно или несколько заболеваний почек, имеющих различную нозологию (табл. 1).

Исходом хронических болезней почек является терминальная почечная недостаточность (ТПН), представляющая большую терапевтическую, экономическую и социальную проблему. Смертность пациентов с ТПН в 10 раз превышает таковую в общей популяции [1].

A.Y. Naushabayeva¹, K.A. Kabulbayev¹, A.L. Rumyantsev², V. Bocker³, J. Ehrich⁴

¹ Department of Nephro-Urology, Scientific Center of Paediatrics and Children's Hospital, Almaty, Kazakhstan

² Department of Kidney Transplantation, State Organisation, Russian Children's Clinical Hospital, Federal Agency of Health Care and Social Development, Moscow, Russia

³ Institute of Pathology, Hannover Medical School, Germany

⁴ Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Children's Hospital, Hannover Medical School, Germany

Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children

This review summarises the basic and essential laboratory tools for identifying and differentiating renal diseases in children. Furthermore, it describes the limits of out-dated techniques and the potential of new diagnostic laboratory methods. Diagnostic algorithms are shown which, together with supplementary methods allow, firstly, the diagnosis of the location of renal damage levels; secondly, clarification of the etiology of the disease and, thirdly, the characterisation of the stage of the renal function disorder.

Key words: kidney diseases, diagnostics, symptoms of renal damage, children.

Таблица 1. Частота заболеваний почек в детском возрасте

Заболевания	Частота
Врожденные аномалии почек и мочевых путей	Около 1% всех новорожденных, чаще мальчики
Бактериальные инфекции мочевых путей	7,8% девочек и 2,5% мальчиков до 7 лет
Врожденные и приобретенные гломерулярные заболевания	Частота нефротического синдрома 16 на 100 000 детей. Нефритический синдром или изолированная гематурия и протеинурия встречаются чаще, чем нефротический синдром
Тубулопатии	Редко
Реноваскулярные заболевания	Редко
Острая почечная недостаточность	15–20 новых случаев на 1 млн детей в год
Терминальная почечная недостаточность (исход вышеописанных заболеваний)	7–9 новых случаев на 1 млн детей в год

Почечная заместительная терапия в большинстве европейских стран обходится в €20 000–50 000 на одного пациента в год. Пациенты с ТПН составляют 0,025% общей популяции населения стран Европейского сообщества, но на их лечение расходуется до 1,8% государственного бюджета, выделяемого на медицинскую

помощь. [2]. Таким образом, главной целью современной нефрологии является максимальное продление функций собственных почек пациентов. Для этого необходима оптимальная организация нефрологической службы, которая зависит от множества факторов (рис. 1). В табл. 2 даны соотношения количества спе-

Рис. 1. Оптимизация детской нефрологической службы (для исключения гипо- или гипердиагностики важно применение установленных и стандартизированных методов диагностики). Адаптировано от Campbell H. et al., 2008 [3]



Таблица 2. Демографические показатели детской нефрологической службы в Европе и России в 1998 г. [4]

Специальность	На 1 млн детского населения	
	Россия	Европа
Детские нефрологи	4,4	4,9
Педиатры со специальным интересом в области нефрологии	6,0	5,8
Количество нефрологов на 1 педиатра	1/446	1/145
Количество педиатров со специализацией по нефрологии на 1 педиатра	1/335	1/123

циалистов к популяции детского населения Европы и России, получающей нефрологическое лечение.

Прогресс современных методов диагностики в детской нефрологии позволяет усовершенствовать нефрологическую помощь детям. Новые методы, как правило, очень дороги, в связи с чем должны применяться по строгим показаниям. Рутинные исследования менее затратны, но их возможности ограничены в получении полной информации о степени поражения почек. Кроме того, к сожалению, их потенциал часто используется не полностью. Оказание полноценной нефрологической помощи детям возможно при применении стандартизированных методов лабораторной диагностики и лечения. Важно помнить, что все новое и дорогое — не всегда самое лучшее.

Диагностика в детской нефрологии

Помимо тщательного сбора анамнеза и клинического осмотра пациента, рекомендуется проведение:

- исследований мочи;
- исследований крови;
- инструментальных исследований;
- биопсии почки с морфологическими исследованиями;
- мониторинга принимаемых лекарственных препаратов;
- молекулярно-биологических исследований (биомаркеры);
- молекулярно-генетических исследований.

К главным экстраренальным проявлениям заболеваний почек относятся отеки (диагностический алгоритм представлен ниже) и артериальная гипертензия (АГ). Для выявления АГ требуются знание возрастных норм (табл. 3) и проведение суточного мониторинга артериального давления.

Как видно из табл. 4, спектр клинических симптомов при заболеваниях почек недостаточно патогномоничен. Поэтому установление диагноза без целенаправленных лабораторных и инструментальных методов исследования невозможно.

1. Исследования мочи

Для исследования важно использование средней порции второй утренней свежесобранной мочи без применения стабилизаторов. Тем не менее, если нет возможности провести забор мочи рано утром, можно

собрать мочу в течение дня. Применение стабилизаторов оправдано в редких случаях, например, при сборе мочи для определения экскреции оксалатов. Не откладывайте сбор мочи, так как возможно, это последняя моча, которую пациент смог выделить.

Дешевым и точным методом скринингового исследования мочи является применение тест-полосок (качественный анализ). Полоски можно применять даже в тропических условиях [6]. В случае отсутствия гематурии/гемоглобинурии или лейкоцитурии, протеинурии (ПУ), глюкозурии, необходимость в микроскопическом исследовании мочи отпадает. При обнаружении патологических находок при исследовании тест-полоской необходимы дальнейшие количественные биохимические и микроскопические исследования. Единицей измерения содержания химических веществ в моче являются литры (например, верхняя граница нормы альбумина в моче 20 мг/л), а количества клеток — микролитры. Для нивелирования различных концентраций веществ в моче рекомендуется использовать отношение их уровня к уровню вещества, экскреция которого постоянна в течение суток. Таким веществом является креатинин. Отношение уровня определяемого вещества к креатинину в моче может выражаться в ммоль вещества/ммоль креатинина, либо в мг вещества (например, белка/ммоль креатинина) (табл. 5).

Большинство детей старше 2-х лет при нормальном питьевом режиме имеют уровень креатинина мочи 5 ± 4 ммоль/л. Может быть ошибка «разведения мочи», когда креатинин мочи составляет около 2 ммоль/л или «концентрирования мочи» при концентрации около 12 ммоль/л. Тогда показатели креатининового коэффициента (КК) отличаются от истинных в 2–3 раза. При концентрации альбумина в моче 1 г/л, то есть при 50-кратном его повышении, расчет КК не требуется. КК всех веществ у грудных детей выше, чем у старших детей. Это связано не с повышенной их экскрецией, а со сниженной экскрецией креатинина из-за малой мышечной массы. Норма КК у новорожденных в 4 раза выше, чем у старших детей. При определении КК необходимость в определении суточной экскреции веществ отпадает.

Для правильной интерпретации экскреции электролитов (Na, K, Ca, Mg, Cl, P) с мочой важно знание их уровня в сыворотке крови и суточный прием. Учесть послед-

Таблица 3. Суточное мониторирование артериального давления у детей [5]

Мальчики						
Рост, см	24-часовое АД		Дневное АД (08:00–20:00)		Ночное АД (08:00–20:00)	
	50-й перцентиль	95-й перцентиль	50-й перцентиль	95-й перцентиль	50-й перцентиль	95-й перцентиль
120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/56	122/67
Девочки						
Рост, см	24-часовое АД		Дневное АД (08:00–20:00)		Ночное АД (08:00–20:00)	
	50-й перцентиль	95-й перцентиль	50-й перцентиль	95-й перцентиль	50-й перцентиль	95-й перцентиль
120	102/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

Таблица 4. Клинические симптомы болезней почек

Общие симптомы	Полидипсия, снижение аппетита, бледность, слабость, утомляемость, лихорадка, отеки, асцит, эксикоз, желудочно-кишечные симптомы, изменения кожи (системная красная волчанка, васкулиты), артериальная гипертония, тугоухость
Изменения диуреза, мочевого осадка	Олигурия/анурия, полиурия, дизурия, поллакиурия, никтурия, энурез, задержка мочи, (макро-) гематурия, пенистая моча (протеинурия), лейкоцитурия
Симптомы поражения эндокринной системы	Низкорослость, отставание в развитии
Симптомы поражения нервной системы	Острые приступы (обмороки, судороги), нарушения зрения, головные боли
Болевой синдром	Боли в животе, в пояснице, в костях
Стигмы дизэмбриогенеза	Пороки развития лица, ушной раковины, кистей, позвоночника, стоп и боковые шейные свищи

Таблица 5. Экскреция веществ с мочой по креатининовому коэффициенту в возрастном аспекте (95-й перцентиль) [7, 8]

Вещество/креатинин, ммоль/ммоль	Возраст, годы							
	1/12–1	1–2	2–3	3–5	5–7	7–10	10–14	14–17
Натрий/креатинин	54	58	56	57	51	42	34	28
Калий/креатинин	74	68	63	48	33	22	15	13
Кальций/креатинин	2,2	1,5	1,4	1,1	0,8	0,7	0,7	0,7
Магний/креатинин	2,2	1,7	1,6	1,3	1,0	0,9	0,7	0,6
Фосфат/креатинин	19	14	12	18	5	3,6	3,2	2,7
Оксалат/креатинин	0,17	0,13	0,1	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06
Мочевая кислота/креатинин	1,5	1,4	1,3	1,1	0,8	0,56	0,44	0,4

ний фактор удается редко, за исключением случаев парентерального введения электролитов. Например, при гипокалиемии 3,0 ммоль/л калийурия < 20 ммоль/л свидетельствует о нормальной экскреторной функции почек. При гиперкалиемии 6,5 ммоль/л калийурия < 20 ммоль/л — признак почечной недостаточности с задержкой К, так как здоровые почки должны экскретировать калий в повышенных количествах — около 80 ммоль/л и выше. Особое внимание необходимо обращать на экскрецию кальция, так как ее повышение сопряжено с высоким риском нефрокальциноза и нефролитиаза. Определение экскреции органических кислот (цитраты, оксалаты, ураты) проводится при подозрении на гипероксалурию, гипо- или гиперцитратурию, гипоурикозурию. Это исследование выполняется в специальных лабораториях (очень дорогостоящий метод). Для определения рН и относительной плотности мочи рекомендуются количественные методы (определение рН и осмолярности), так как тест-полоски в данном случае малоинформативны.

1.1 Протеинурия, включая протеомику мочи

Протеинурия (ПУ) — признак заболевания почек и маркер локализации и тяжести почечного повреждения. При таких состояниях, как лихорадка, значительная физическая нагрузка, гематурия и инфекция мочевой системы может быть транзиторное повышение альбумина в моче. Исследование активности протеаз в моче так же важно для нефролога, однако для исключения диагностических ошибок необходимо проводить его в максимально ранние сроки (температура 8°C снижает их активность, поэтому мочу можно хранить несколько часов до исследования). Нормальные значения протеинурии приведены в табл. 6.

Для диагностики протеинурии можно использовать определение таких показателей, как [9]:

- общий белок;
- белки-маркеры: альбумин, α1-микроглобулин, трансферрин, IgG;
- электрофорез: целлюлозо-ацетатный, SDS-PAGE (в полиакриламидном геле) [11];
- ферментурия: NAG (N-ацетил-β-глюкозаминидаза), ААР (аланин-аминопептидаза) и др.;
- протеомика;
- биомаркеры (ферменты, NGAL).

Примечание: малозатратным является метод полуколичественного определения ПУ у детей с нефротическим синдромом с помощью 20%-го раствора сульфосалициловой кислоты (2 г сульфосалициловой кислоты развести в 8 мл дистиллированной воды): к 2–3 мл мочи добавить 3–4 капли готового раствора и хорошо размешать. Интерпретация результатов:

- моча остается прозрачной: отрицательный результат;
- легкое помутнение (дым в комнате): 1+;
- умеренное помутнение (молоко с водой): 2+;
- выраженное помутнение (сыр), осадок: 3+.

Раствор сульфосалициловой кислоты может храниться длительное время.

Определение отношения белок/креатинин в моче заменило 24-часовой сбор мочи без потери диагностической чувствительности и специфичности. Определение уровня общего белка в моче без белков-маркеров не дает никакой информации, в частности, не позволяет дифференцировать гломерулярную и тубулярную ПУ, тогда как новые методы электрофореза с разделением белков мочи в зависимости от их молекулярного веса позволяют это сделать [10]. Напротив, целлюлозно-ацетатно-гелевый электрофорез как устаревший метод не должен

Таблица 6. Нормы протеинурии

Здоровые дети > 2 лет	Белок			Альбумин			α-микроглобулин		
	в моче	креатинин в моче		в моче	креатинин в моче		в моче	креатинин в моче	
	мг/л	мг/г	мг/ммоль	мг/л	мг/г	мг/ммоль	мг/л	мг/г	мг/ммоль
	< 100	< 100	< 10	< 20	< 20	< 5	< 10	< 5	< 1

Таблица 7. Алгоритм альбумин — α1-микроглобулин (ААА) [12]

Альбумин/креатинин мочи, мг/г	α1-МГ/креатинин мочи, мг/г	Протеинурия
< 20	< 5	Норма
> 20	< 5	Гломерулярная
< 20	> 5	Тубулярная
> 20	> 5	Расчет по формуле: α1-МГ × 100 / (α1-МГ + А) > 15% — гломерулярная; < 15% — тубулярная

Примечание.

α1-МГ — α1-микроглобулин.

применяться. Нефелометрический метод определения белков-маркеров с использованием алгоритма ААА (табл. 7) позволяет быстро дифференцировать гломерулярную и тубулярную дисфункции (рис. 2).

Незначительная альбуминурия в пределах 20–100 мг/л (так называемая микроальбуминурия) рассматривается как ранний индикатор поражения почек (например, при диабетической нефропатии, сердечно-сосудистых нарушениях при эссенциальной гипертензии). Такие ферменты мочи как N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза и другие позволяют диагностировать токсическое поражение канальцев. Исследование ферментов мочи не дает возможность дифференцировать тубулярные нарушения и гломерулярные заболевания между собой, поэтому в рутинной практике не применяется.

Новый неинвазивный метод диагностики — протеомика мочи — является очень информативным. На рис. 3 представлен пример протеомики мочи у пациентов с синдромом Фанкони. Так, установлено, что биомаркер — желатиназо-ассоциированный липокалин значительно активизируется при повреждении почечных канальцев и может свидетельствовать об уровне канальцевого повреждения [13].

Данный метод позволяет на основании выявления различных протеомов в моче дифференцировать между собой различные гломерулопатии, например, IgA-нефропатию от фокально-сегментарного гломерулосклероза или болезни минимальных изменений. Однако протеомика не заменила биопсию.

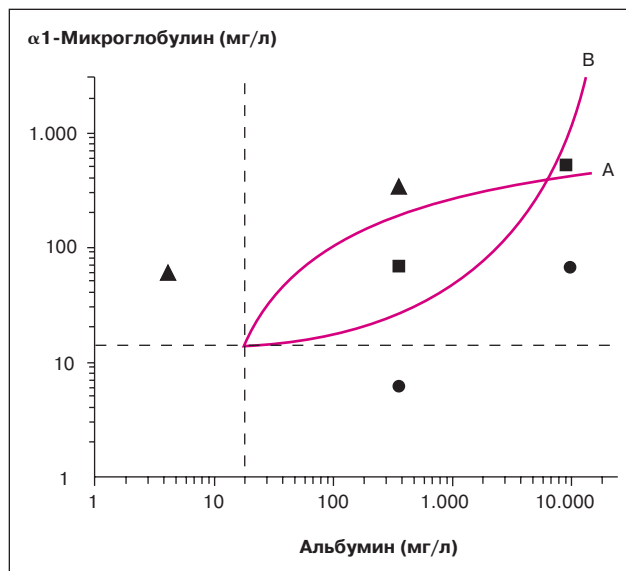
1.2 Микроскопия мочи

При положительной реакции тест-полосок на эритроциты и лейкоциты требуется микроскопическое исследование свежесобранной нецентрифугированной мочи. Для этого применяются счетные камеры Neubauer, содержащие один микролитр (рис. 4). Верхние границы нормы: 10 эр/мкл у девочек и мальчиков, 50 лейкоц/мкл у грудных и новорожденных девочек) и 10 лейкоц/мкл (у мальчиков).

Распространенность асимптоматической микрогематурии у детей школьного возраста составляет 0,5–2,0% случаев (у девочек выше, чем у мальчиков), макрогематурии — 0,13%. При микроскопии осадка мочи выявленные эритроциты нужно дифференцировать на ренальные, или гломерулярные (дисморфные) и постренальные (не измененные), что возможно при использовании фазово-контрастной микроскопии. Опытный нефролог может распознать дисморфные эритроциты с помощью обычного светового микроскопа при увеличении в 400 раз. Дальнейшая дифференциация дисморфных эритроцитов на подгруппы требует затрат времени, поэтому она не может быть рутинной. Дисморфный эритроцит «Микки Маус» представлен на рис. 5.

Гломерулярная гематурия диагностируется при достаточном количестве дисморфных эритроцитов (> 5–10%), что превышает значение 200 эр/мкл. В нефроцентре детской клиники Медицинского университета Ганновера обнаружение эритроцитарных цилиндров в осадке мочи в рутинной диагностике используется только в неясных случаях. Количественный подсчет клеток в суточной

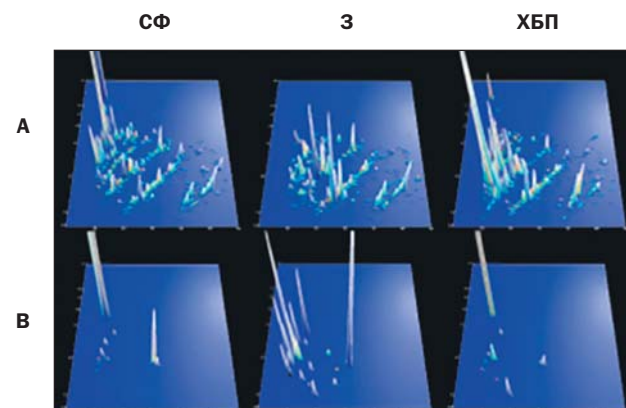
Рис. 2. Диаграмма для диагностики патологической протеинурии по экскреции альбумина и $\alpha 1$ -микроглобулина



Примечание.

Область, находящаяся выше линии A, соответствует тубулярной протеинурии (треугольники), ниже линии B — гломерулярной протеинурии (точки) и между линиями A и B — гломерулярно-тубулярной протеинурии (квадраты). Пунктирные линии представляют верхние показатели нормальных величин (для альбумина менее 20 мг/л и для $\alpha 1$ -микроглобулина менее 15 мг/л).

Рис. 3. Панель отражает 24 полипептида, определяющих синдром Фанкони со специфическим полипептидным характером, отличающий его от здоровых людей и пациентов с ХБП [14]



Примечание.

СФ — протеомический профиль мочи у пациентов с синдромом Фанкони; З — у соответствующих по возрасту здоровых детей; ХБП — у пациентов с хронической болезнью почек; А — пики протеомического профиля у всех детей; В — у детей с синдромом Фанкони.

моче по методу Аддиса не информативен вследствие ошибок сбора мочи и спонтанного разрушения клеток. При окрашивании поля на тест-полоске при ГУ необходимо дифференцировать эритроцитурию от гемо-, миоглобинурии.

Рис. 4. Счетная камера Neubauer для количественной оценки клеток мочи

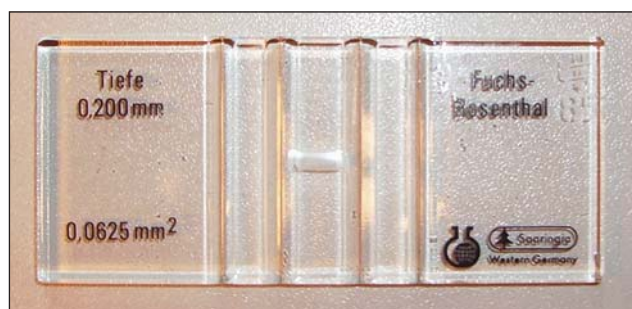
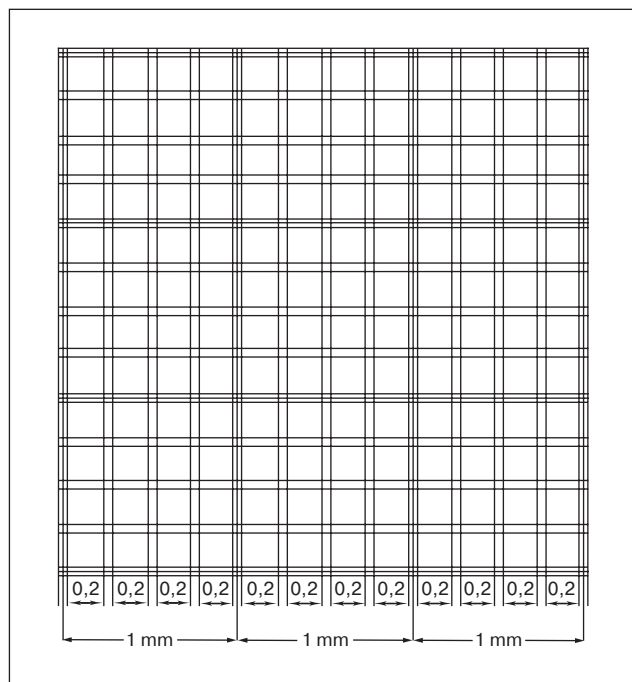
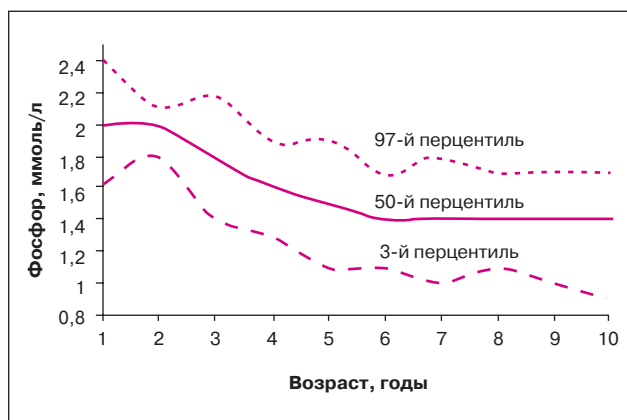


Рис. 5. Дисторфный эритроцит «Микки Маус» при гломерулярной гематурии



Рис. 6. Нормальные уровни сывороточного фосфора в зависимости от возраста [16]



Главным показателем бактериальной инфекции мочевой системы (ИМС) является лейкоцитурия. Однако, не любая лейкоцитурия является следствием бактериальной ИМС: например, стерильная лейкоцитурия при тубулоинтерстициальном нефрите, нефролитиазе или кандидозе. При аденовирусной ИМС лейкоцитурия может отсутствовать.

При микроскопическом исследовании мочи нет необходимости дифференцировать лейкоциты по морфологии. Выявление подоцитов и клеток париетального эпителия Боуеновой капсулы в моче — дорогой метод диагностики почечного повреждения, требующий специально оборудованной лаборатории [15].

При нефролитиазе рекомендуется определение кальция, цистина и оксалатов в моче. Микроскопическая дифференциация кристаллов не очень информативна при диагностике гиперкальциурии. При бактериурии возможна микроскопическая количественная оценка бактерий, однако микробиологическое исследование дает более точные данные о количестве и свойствах микроорганизмов. Выявление в моче грибковой фло-

ры является основанием для постановки диагноза кандидозной ИМС.

2. Исследование крови

Уровни Na, K, Cl, Ca, Mg в крови не зависят от возраста, тогда как уровень фосфата имеет возрастные колебания: у грудных детей он выше, чем у детей школьного возраста (рис. 6).

Уровни мочевины (при этом необходимо учитывать поступление белка, катаболизм, тяжелые или хронические заболевания) и цистатина С (после первого года жизни) не зависят от возраста, тогда как уровень сывороточного креатинина меняется с возрастом (увеличивается) вследствие нарастания мышечной массы (табл. 8).

В связи с этим возникает вопрос, как оценить СКФ? При первичном обследовании ребенка с патологией почек мы определяем все три вышеуказанных параметра. У новорожденных, грудных или очень дистрофичных детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (например, при миеломенингоцеле или печеночной

Таблица 8. Нормативы сывороточного креатинина, цистатина С и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от возраста (важно узнать в своей лаборатории метод определения и разработать собственные нормативы)

Возраст	Креатинин		Цистатин С, мг/л	СКФ, мл/мин на 1,73 м ²
	мкмоль/л	мг/дл		
3 дня	80–130	0,8–1,5	1,2–2,4	20–30
7 дней	30–40	0,4–0,6	1,0–2,2	20–30
1 мес – 1 год	25–40	0,4–0,6	0,8–1,6	70–100
2–8 лет	40–60	0,5–0,7	0,6–1,4	90–130
9–18 лет	50–80	0,6–0,9	0,6–1,4	90–130

недостаточности) отмечается ложно низкий уровень креатинина в связи с малой мышечной массой, тогда как цистатин С повышен [17]. Для оценки же прогрессирования ХПН более информативна динамика уровня креатинина, чем цистатина С. Концентрация мочевины зависит не только от СКФ, но и от диуреза и метаболизма белка (повышается при катаболизме или стероидной терапии). Ее уровень важен для определения показаний к диализу (более 50 ммоль/л), так как высок риск развития гиперосмолярного состояния и церебральных осложнений, тогда как креатинин и цистатин С в обычной для ХПН концентрации не токсичны для организма. Для оценки динамики СКФ при хронических болезнях почек (ХБП) необходимо регулярное определение уровня креатинина.

Определение и критерии ХБП

Пациент с хронической болезнью почек должен иметь нижеперечисленные критерии:

- Структурное или функциональное поражение почек более 6 месяцев со снижением СКФ или без него; и дополнительно одно из нижеперечисленных патологических изменений:

- 1) в анализах крови или мочи;
- 2) при инструментальных исследованиях почек;
- 3) в почечном биоптате.

Или

- СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Стадии ХБП даны в табл. 9.

Homer H. Smith предложил понятие «Клиренс» — объем плазмы, который полностью очищается от определенного вещества в единицу времени (мл/мин/1,73 м² поверхности тела). Клиренс, или СКФ, а также почечный плазматок (ППТ) являются главными параметрами экскреторной функции почек. Клиренс инулина и пара-аминогиппуровой кислоты (ПАГ) являются золотым стандартом определения СКФ. Инулин свободно фильтруется, полностью выделяется почками и не реабсорбируется канальцами. ПАГ так же свободно фильтруется, почти полностью секретируется в проксимальных канальцах и не реабсорбируется, то есть подходит для расчета ППТ. Фильтрационная фракция (ФФ) определяется отношением СКФ/ППТ и в норме равняется 17–23%. При гломерулонефрите ФФ снижается, при тубулоинтерстициальных нарушениях — повышается. В Детской клинике Медицинского университета

Таблица 9. Стадии хронической болезни почек в детском возрасте [18]

Стадии ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Клинические проявления
1	> 90	<i>Нормальная функция почек</i> Необратимая гломерулярно-тубулярная дисфункция и/или аномалии развития
2	60–90	<i>Компенсированная почечная недостаточность</i> Часто нет симптомов и др. признаков, кроме снижения СКФ (даже при нормальном сывороточном креатинине), но экстраренальная ко-морбидность уже началась
3	30–60	<i>Почечная недостаточность</i> Явные анемия, костные нарушения, задержка роста, ацидоз и др.
4	15–30	<i>Почечная недостаточность</i> + гипертензия, физическая несостоятельность
5	< 15	<i>Почечная заместительная терапия</i> Все вышеперечисленное + гиперволемия, гиперкалиемия, гиперазотемия, требующие диализа или трансплантации

Рис. 7. Процент реабсорбции аминокислот при генерализованной гипераминоацидурии при цистинозе

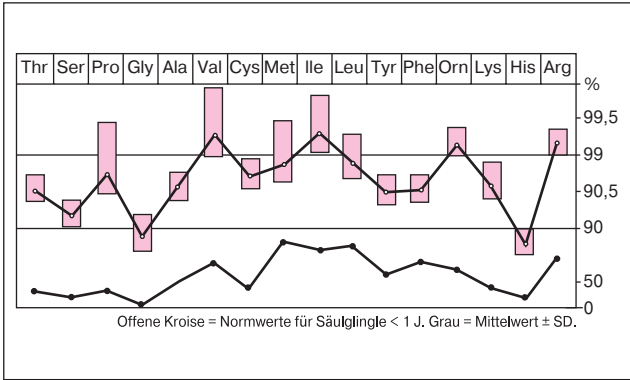
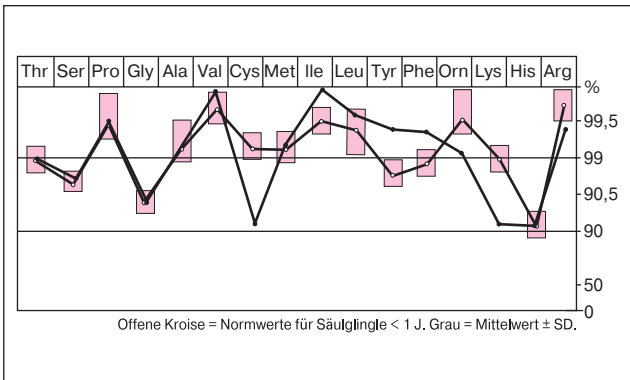


Рис. 8. Процент реабсорбции аминокислот при парциальной гипераминоацидурии (COLA) при цистинурии



Ганновера с 1972 по 1996 г. всего проведено 999 определений клиренса инулина и ПАГ. В связи со значительной дороговизной и дискомфортом для пациентов (две венопункции и 4 часа ожидания) данное лабораторно-химическое исследование перестало применяться 10 лет назад. Вместо него был разработан новый, радионуклидный метод определения СКФ с использованием Хром-51-ЭДТК и Йод-123-гиппуровой кислоты. Данный метод позволяет получить точные данные при минимальной радионуклидной нагрузке (40–80 kBq/кг массы тела, что составляет менее 1/20 естественной годовой лучевой экспозиции окружающей среды, примерно 2.4 mSv)! В связи с этим, данный метод можно применять повторно без риска облучения. Алгоритм Оберхаузена позволяет точно оценить СКФ методом

Two-sample или Russel (заборы крови через 2 и 4 часа после инъекции).

Некоторые детские нефрологи отказываются от проведения радионуклидных клиренсовых методов и оценивают СКФ по клиренсу креатинина с помощью формул, например, формулы Шварца. Все эти формулы имеют значительные отклонения по сравнению со стандартным методом определения клиренса. Например, вследствие канальцевой секреции креатинина, СКФ по клиренсу креатинина на 10% отличается от таковой при клиренсе инулина. При прогрессировании почечной недостаточности отмечаются повышенная канальцевая секреция креатинина и ложно высокая СКФ.

Для выявления нарушений реабсорбции аминокислот необходимо определение их уровней в плазме и моче. С помощью специальной математической программы (например, Альберса) можно идентифицировать аминокислоту. На рис. 7 представлен ребенок с синдромом де Тони-Дебре-Фанкони при цистинозе с генерализованной аминокислотурией, а на рис. 8 — ребенок с цистинурией, камнями в почках и парциальной гипераминоацидурией (т.н. тип COLA — повышенная экскреция цистина, орнитина, лизина и аргинина).

1.3 Формулы в детской нефрологии Скорость клубочковой фильтрации

Определение СКФ по уровню сывороточного креатинина, росту и коэффициенту «К» (табл. 10) по формуле Шварца.

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{\text{Рост (см)} \times \text{К}}{\text{Сывороточный креатинин (μмоль/л)}}$$

Где «К» — коэффициент, связанный с возрастом ребенка.

К недостаткам формулы относится ее погрешность расчета при разных стадиях почечной недостаточности. Формула не применима при истощении (выраженном снижении мышечной массы) и при диспропорционально маленьком росте. Формула Кокрофта–Голта с учетом возраста и массы тела не может использоваться у детей младше 12 лет [19].

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{[140 - \text{возраст (г)}] \times \text{Вес (кг)} \times \text{К}}{\text{Сывороточный креатинин (μмоль/л)}}$$

Где «К» коэффициент, равный 1,23 для мужчин, 1,05 — для женщин.

Таблица 10. Зависимость коэффициента «К» от возраста

Возраст	Коэффициент «К» при креатинине, выражаемом в:	
	μмоль/л	мг/дл
Новорожденные	33–40	0,45
Препубертатный период	38–48	0,55
Постпубертатный период	48–62	0,7 (мальчики)

Целесообразно применение такого параметра сыворотки крови, который не зависит от телосложения и мышечной массы. Применение формулы Филлера с использованием уровня сывороточного цистатина С позволяет повысить точность определения СКФ.

$$\text{СКФ, мл/мин} = \text{antilog } 1,962 + [1,123 \times \log (1 / \text{CysC})]$$

Внутрисосудистый объем крови у детей с нефротическим синдромом определяется по формуле Ван де Валле:

$$\text{Отношение электролитов мочи} = [K / (K + Na)] \times 100 (\%)$$

Где К — уровень ионов калия в моче, Na — уровень ионов натрия в моче.

Необходимость в инфузиях альбумина при диуретической терапии зависит от результатов расчета по данной формуле: «underfill» — незаполненное, «overfill» — переполненное кровеносное русло (табл. 11).

Фракционная экскреция натрия (FE_{Na}) необходима для дифференциального диагноза преренальной и постренальной почечной недостаточности. У пациентов с острой преренальной почечной недостаточностью величина FE_{Na} менее 0,5. Она рассчитывается по формуле:

$$FE_{Na} = U_{Na} \times S_{Kreat} / S_{Na} \times U_{Kreat}$$

Где U — концентрация указанного вещества в моче, S — в сыворотке крови.

Анионное пространство рассчитывается при метаболическом ацидозе неясной этиологии с целью выявления патологических анионов (лактата, кетокилот):

$$\text{Анионное пространство} = S_{Na} + S_K - S_{Cl} - S_{HCO_3} \text{ (норма: 8–16 ммоль/л)}$$

Где S — концентрация указанного вещества в сыворотке.

Канальцевая реабсорбция фосфатов рассчитывается по формуле Броделя при подозрении на ренальные потери (синдром Фанкони, ифосфамид-тубулоотоксичность).

$$КРФ/СКФ = \text{фосфат сывор} - \text{фосфат мочи} \times \text{креатинин сывор} / \text{креатинин мочи (ммоль/л)}$$

При сывороточном фосфате > 1 ммоль/л и КРФ/СКФ < 1,0 ммоль/л фиксируется ренальная потеря фосфатов.

3. Инструментальные методы исследования в нефрологии

В табл. 12 приведены основные визуализирующие методы исследования, применимые в нефрологии детского возраста.

У всех пациентов с болезнями почек необходимо проведение ультразвукового исследования почек и мочевых путей. При выявлении гидронефроза с помощью УЗИ показана микционная цистография для исключения пузырно-мочеточникового рефлюкса. Внутривенная пиелография в настоящее время применяется реже в связи с вредностью и преимуществами уро-МРТ. Допплерография почек рекомендуется при наличии артериальной гипертензии и для выявления причин дисфункции трансплантата. Радионуклидные методы применяются для выявления рубцов в почечной паренхиме, уродинамически активного стеноза, для сравнения функций левой и правой почки. При пост-везикальном стенозе эти методы исследования дополняются катетеризацией мочевого пузыря. При назначении визуализирующих методов исследования необходимо учитывать их стоимость.

4. Биопсия почки

Постановка диагноза многих гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезней невозможна без чрескожной пункционной биопсии почки (Вх). Показаниями к Вх являются: стероидрезистентный нефротический синдром, острый нефритический синдром с почечной недостаточностью, подозрение на быстро прогрессирующий гломерулонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит, системные заболевания с вовлечением почек (СКВ, пурпура Шенлейн–Геноха). Вх является золотым стандартом диагностики причин дисфункции почечно-го трансплантата. Открытая Вх проводится в исключи-

Таблица 11. Лечение отеков при нефротическом синдроме, когда требуется введение альбумина (по формуле Ван де Вале и по экскреции фракционированного натрия (FE_{Na}))

Кровеносное русло	Недозаполненное	Норма	Переполненное
Отношение электролитов мочи [K / {K + Na}] × 100 (%)	> 60%	30–60%	< 30%
Экскреция фракционированного натрия (FE_{Na})	Очень низкий < 0,5	Низкий 0,5–2,0	Низкий 0,5–2,0
Лечение	Альбумин в/в + Диуретик	Диуретик	Диуретик

Пример 1. $50 / [50 + 100] \times 100 = 33\%$ (норма) → Лечение: Лазикс

Пример 2. $80 / [80 + 20] \times 100 = 80\%$ (недозаполнение) → Лечение: Альбумин + Лазикс

Таблица 12. Старые и новые визуализирующие методы исследования в нефрологии

Исследование	Стоимость (оборудование, материалы, человеческие ресурсы)
УЗИ	Низкая
Допплерография	Умеренная
УЗИ + левовист	Высокая
Рентгенографические: микционная цистография, в/в пиелография	Умеренная
Радионуклидные: йодин гиппурановый клиренс, MAG3	Высокая
Сканирование DMSA	Высокая
Сцинтиграфия с каптоприлом	Высокая
Уро-MPT	Высокая
Урофлоуметрия	Низкая
Уродинамика	Высокая

Таблица 13. Протокол биопсии почки (Медицинский университет Ганновера, Детская клиника)

В день поступления: - Постановка периферического катетера и забор крови: тромбопластиновое время, ЧТВ, развернутая гемограмма, КЩС, креатинин, мочевина, Са, Р, общий белок, «С» реактивный белок, группа крови (при Vx нативной почки). - Подписанное родителями ребенка согласие на проведение Vx. В день Vx: - Пациента не кормить за 6 часов до Vx (с 2:00 ночи). - Премедикация: мидазолам (Дормикум) 0,1 мг перорально. - Для Vx: Кетанест и мидазолам в/в, контрольный лист препаратов крайней необходимости, дыхательный мешок и оксигенатор, мешок с песком (около 0,5–1,0 кг). Vx: - Проводится в отделении или палате интенсивной терапии. - Ребенок находится в положении на животе с роликом под эпигастрием (при Vx почечного трансплантата — на спине). - Седация: кетамин 0,5–1,0 мг/кг в/в, мидазолам 0,05 мг/кг в/в. - Локализация нижнего полюса левой нативной почки или любого полюса трансплантированной почки с помощью ультразвукового аппарата, маркировка места пункции. - Местная анестезия (в отмеченном месте) лидокаином с формированием туннеля для биопсийной иглы (под острым углом к капсуле почки) с помощью шприца. - Введение биопсийной иглы в сформированный туннель (биопсийный пистолет Magnum, Gallini и др., игла диаметром 16–18 gauge длиной 20 см) под тем же острым углом для обеспечения максимального объема коркового слоя почки, содержащего клубочки, и во избежание попадания иглы в мозговой слой и лоханку (крупные сосуды и опасность кровотечения) (рис. 9). - Забор почечной ткани (автоматически, после небольшого прокола почечной капсулы) с немедленной оценкой адекватности биоптата с помощью обычного светового микроскопа. Длина столбика должна быть более 1 см, клубочки выглядят как округлые образования красного цвета, мозговой слой в виде параллельных красных полос). Обычно 1–2 столбиков бывает достаточно (рис. 10). - Помещение биоптатов в 1 пробирку, содержащую 4%-й забуференный формалин (берется из той патологоанатомической лаборатории, куда направляется биопсия). - Стерильная асептическая повязка, мешок с песком на место пункции, перевод в отделение нефрологии. После Vx: 6 часов строгий постельный режим с мешком песка на месте пункции - В последующие 18 часов постельный режим, давящую повязку снимают через 24 часа - Исследование каждой порции мочи на макро- и микрогематурию (тест-полоской), при кровотечении: УЗИ в отделении Нативная почка: Контроль АД и ЧСС: первые 2 часа каждые 15 минут, последующие 4 часа каждые 30 минут, далее каждые 1–2 часа и ночью каждые 2–3 часа. Контроль ЧД и кислород через маску, пока пациент полностью проснется. Через 6 часов после Vx общий анализ крови, при снижении гемоглобина более, чем на 2 пункта, необходим осмотр и контрольное УЗИ дежурного врача. Почечный трансплантат: Контроль АД и ЧСС: каждые 15 минут 2-хкратно, последующие 4 часа каждые 30 минут, далее каждые 1–2 часа и ночью каждые 2–3 часа. - Контроль ЧД и кислород через маску, пока пациент полностью проснется В день выписки: УЗИ почки.
--

Рис. 9. Биопсийный пистолет Magnum (США)



тельных случаях, например, при подозрении на опухоль. Вх не показана при часто рецидивирующем НС, за исключением подозрения на нефротоксичность, обусловленную циклоспорином А. Вх рекомендуется при длительной изолированной ПУ или ГУ. Показания к Вх в последнее время сужаются в связи с возможностями методов неинвазивной диагностики. Противопоказания для Вх — единственная почка (это относительное противопоказание), эктопия почки, некурабельное нарушение свертывающей системы крови или неконтролируемая артериальная гипертензия.

Вх детям должна проводиться опытным детским нефрологом либо хирургом в условиях стационара. Процедура несложна и занимает около 15–20 минут. Осложнения встречаются редко. Риск незначительного кровотечения составляет 5–10%. Протокол Вх представлен в табл. 13.

Морфологические исследования

Репрезентативный для морфологического диагноза почечный биоптат должен содержать минимум 10 клубочков и артерию. Морфологическое исследование почечного биоптата включает три исследования: световую (СМ), иммуногистохимическую (ИГХ) или иммунофлуоресцентную и электронную (ЭМ) микроскопии. Для СМ и ИГХ почечная ткань, фиксированная в 4%-ном забуференном формалине (минимум 2 часа), заключается в гомогенизированный парафин с последующим получением серийных срезов толщиной не более 2–3 $\mu\text{м}$ на ротационном микротоме. Для ЭМ берется содержащий клубочки кусочек биоптата длиной около 1 мм, фиксированный в 2,5%-ном глutarальдегиде.

Световая микроскопия

Серийные срезы располагаются на 16 предметных стеклах, по 3 на каждом, для окраски методами: Гематоксилин-эозин, Шика (PAS), серебрение по Джонсу. Остальные неокрашенные стекла предназначены для дополнительных гисто- (Конго красный на амилоид) и иммуногистохимических исследований.

Иммуногистохимия

Определяются следующие показатели: IgG, IgM, IgA, C3, C1 q, C4d (при трансплантированной почке). Дополнительные показатели: каппа и лямбда легкие цепи (для выявления поражения почки при миеломной

Рис. 10. Почечный биоптат длиной около 2 см



болезни и др.), SV40 (полиома-вирус в трансплантированной почке) и др.

Электронная микроскопия

Приготовление препаратов для ЭМ включает: заключение в эпоксидные смолы, получение полу- и ультратонких срезов, помещение их на медные сетки с контрастированием.

Основные морфологические изменения, которые учитываются нефропатологом при постановке диагноза, перечислены в табл. 14, 15.

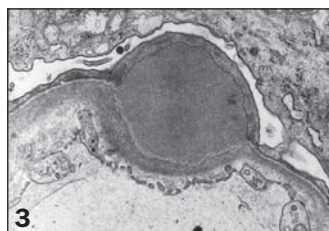
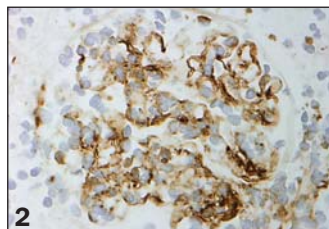
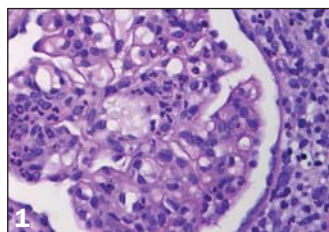
Таблица 14. Основные морфологические изменения при заболеваниях почек

1. Световая микроскопия
 - Клубочки:
 - структуры (эндотелий, мезангий, эпителий, гломерулярная базальная мембрана)
 - распространенность: диффузная/фокальная, тотальная/сегментарная
 - активные изменения (некроз, апоптоз, гиперклеточность, пролиферация)
 - хронические изменения (склероз, гиалиноз)
 - Канальцы и интерстиций
 - Сосуды
2. Иммуногистохимическая микроскопия
 - Наличие окрашивания (гранулярное, линейное) на IgA, IgM, IgG, C3, C1q
3. Электронная микроскопия
 - Базальные мембраны: утолщение, ламелляция
 - Мезангиальный матрикс: расширение
 - Электронно-плотные депозиты: субэндотелиальные, интрамембранные, субэпителиальные, мезангиальные
 - Подоциты: расплавление ножек
 - Другое: тубулоретикулярные структуры, фибриллы и др.

Таблица 15. Морфологические типы гломерулопатий (ГН)

- Болезнь минимальных изменений (нефротический синдром с минимальными изменениями)
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз
- Мезангиопролиферативный ГН: с депозитами IgA и без них
- Мембранопролиферативный ГН: 3 типа
- Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН
- Экстракапиллярный (полунунный) пролиферативный ГН
- Мембранный ГН
- Тромботическая микроангиопатия

Рис. 11. Диффузный пролиферативный ГН (постинфекционный ГН)



Примечание.

- 1) СМ — увеличенный клубочек с окклюзией просветов некоторых капилляров из-за выраженной эндокапиллярной пролиферации, в основном за счет нейтрофилов (PAS).
- 2) ИГХ — диффузное глобальное гранулярное отложение СЗс в гломерулярной базальной мембране и мезангии.
- 3) ЭМ — крупный субэпителиальный электронно-плотный депозит («горб»).

Более того, важно учитывать большие индивидуальные различия в фармакокинетике, фармакодинамике препаратов и их взаимодействии друг с другом. Врожденные различия в ответе на лекарственные препараты изучает фармакогенетика. Так, генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарства, встречается при применении 30% всех лекарств. К примеру, даже на стандартной дозе азатиоприна, отсутствие или снижение функции тиопурина-S-метилтрансферазы у пациентов приводит к угрожающей для жизни гемопозитической токсичности (Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med. 2006; 57: 119–37). На рис. 17 отражены различия в уровнях ЦсА в крови у пациентов при одной и той же дозе перорального ЦсА.

В связи с вышеуказанным, для достижения оптимальной индивидуальной дозы, обеспечивающей достаточный иммуносупрессивный ответ и отсутствие токсичности, важно регулярно мониторировать уровни препаратов в крови. Золотой стандарт лекарствен-

Примеры некоторых гломерулярных заболеваний представлены на рис. 11–13.

Основными причинами дисфункции почечного трансплантата являются острое отторжение, нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, полиомавирусный тубулоинтерстициальный нефрит (рис. 14–16).

5. Мониторинг лекарственных препаратов

Иммуносупрессивная терапия применяется в лечении рецидивирующего, стероидрезистентного НС, пролиферативных форм ГН, ГН при васкулитах, аутоиммунных заболеваний, а также после трансплантации почки (Tx). Иммуносупрессивные препараты (циклоsporин А (ЦсА), мофетила микофенолат (ММФ), такролимус, рапамицин, эверолимус), а также некоторые антимикробные препараты (тобрамицин, ванкомицин) имеют узкое терапевтическое окно.

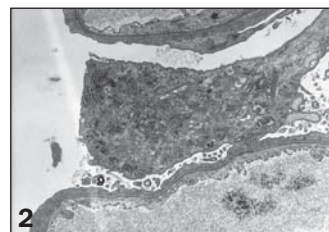
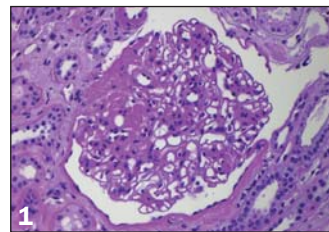
Более того, важно учитывать большие индивидуальные различия в фармакокинетике, фармакодинамике препаратов и их взаимодействии друг с другом. Врожденные различия в ответе на лекарственные препараты изучает фармакогенетика. Так, генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарства, встречается при применении 30% всех лекарств. К примеру, даже на стандартной дозе азатиоприна, отсутствие или снижение функции тиопурина-S-метилтрансферазы у пациентов приводит к угрожающей для жизни гемопозитической токсичности (Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med. 2006; 57: 119–37). На рис. 17 отражены различия в уровнях ЦсА в крови у пациентов при одной и той же дозе перорального ЦсА.

В связи с вышеуказанным, для достижения оптимальной индивидуальной дозы, обеспечивающей достаточный иммуносупрессивный ответ и отсутствие токсичности, важно регулярно мониторировать уровни препаратов в крови. Золотой стандарт лекарственного мониторинга — определение AUC (площадь под временной кривой концентрации, нг/мл/час), которое редко применяется в клинической практике в связи с необходимостью нескольких заборов крови. Чаще уровень препарата в крови определяется однократно — перед приемом препарата (C_0) или на пике его уровня в крови (C_2 то есть через 2 часа после приема для ЦсА). При расчете дозы препаратов необходимо обязательно учитывать функции почек, так как большинство лекарственных средств элиминируются почками. Мониторинг лекарственных препаратов — очень дорогостоящая процедура. Так, для контроля за антибиотиками (ванкомицин, тобрамицин) и антиконвульсантами (окскарбазепин, вальпроат, фенobarбитал, фенитоин) при почечной недостаточности требуется около тысячи евро в год.

6. Молекулярная биология

В последние годы в нефрологии стали чаще применяться молекулярные методы исследования, которые позволяют диагностировать генетические болезни почек до их клинических проявлений, выявлять патофизиологические механизмы их развития (геномика), дифференцировать этиологически схожие клинические и гистопатологические фенотипы (транскриптомика) и проводить оценку индивидуаль-

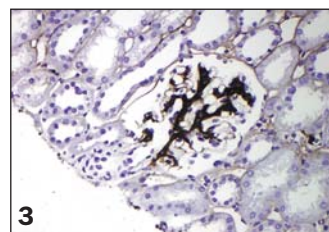
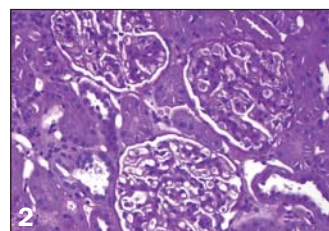
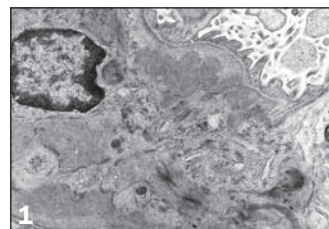
Рис. 12. Фокально-сегментарный гломерулосклероз



Примечание.

- 1) СМ — увеличенный клубочек с сегментарным склерозом и гиалинозом, с небольшой мезангиальной пролиферацией и увеличением мезангиального матрикса (PAS).
- 2) ЭМ — расплавление ножек подоцитов.

Рис. 13. IgA-нефропатия



Примечание.

- 1) СМ — Диффузное умеренное расширение мезангиального матрикса и мезангиальная пролиферация (PAS).
- 2) ИГХ — значительное отложение IgA в мезангии.
- 3) ЭМ — электронноплотные депозиты в мезангии.

Рис. 14. Тяжелое острое сосудистое отторжение Banff III. Выраженный интимальный и трансмуральный артериит (PAS)

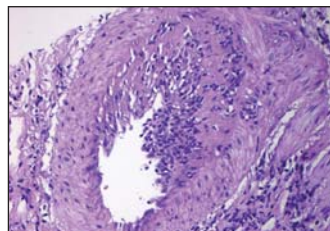
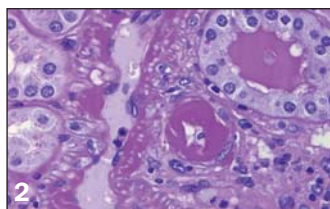
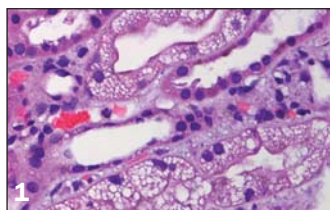


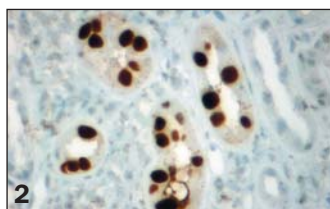
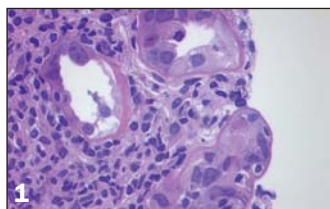
Рис. 15. Нефротоксичность ингибиторов кальцийневрина



Примечание.

- 1) острая: изометрическая вакуолизация тубулярного эпителия (Г-Э).
- 2) хроническая: нодулярный гиалиноз небольшой артерии (PAS).

Рис. 16. Полиомавирусный тубулоинтерстициальный нефрит



Примечание.

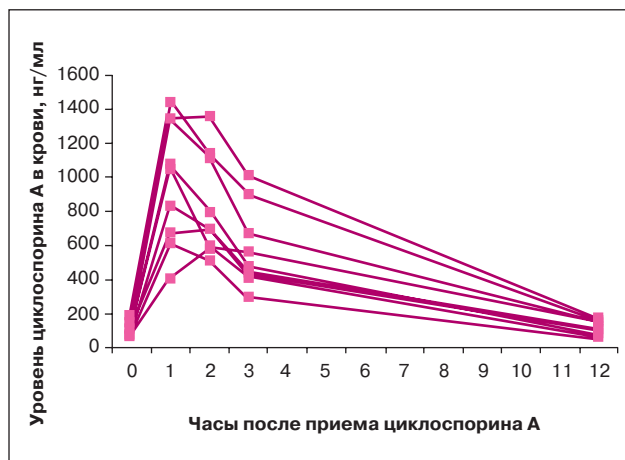
- 1) CM — увеличенные ядра клеток тубулярного эпителия с характерными тельцами включения, выраженная инфильтрация интерстиция мононуклеарами (PAS).
- 2) ИГХ — выраженная позитивность на антиген полиомавируса (SV40).

ной чувствительности к лекарственным препаратам (недостаточное действие или токсичность) (фармакогенетика). Имеется много ловушек в молекулярно-биологической диагностике, которые отчасти связаны с выраженными различиями клинических проявлений болезни в одной и той же семье (отсутствие корреляции генотип-фенотип). Следует помнить о возможности сосуществования двух независимых болезней почек у одного пациента, например, нефротоксичность цитостатиков после лечения опухоли Вильмса; интерстициальный нефрит, вызванный лечением травами у пациента с нефротическим синдромом, или пост-инфекционный ГН у носителя гена Альпорта и др. При многих наследственных болезнях характерные мутации до настоящего времени еще не выявлены.

7. Молекулярная генетика

Все шире применяется чувствительный метод молекулярного количественного анализа вирусных ДНК и РНК, позволяющий диагностировать новую или реактивацию хронической инфекции (ЦМВ, вирус Эпштейн–Барр, вирус простого герпеса, полиома вирус (ВК) и т.д.) за недели до иммунологического ответа. При этом воспроизводимость, чувствительность и сопоставимость методов, обусловленные мутацией изменения и интер-

Рис. 17. Индивидуальные различия в фармакокинетике ЦсА (уровни в цельной крови) среди 8 детей, получающих одинаковую дозу перорального ЦсА 200 мг/м²/сут [20, 21]



претация динамики титров на фоне лечения — предметы постоянных дискуссий. Анализы экспрессии генов показывают различия в зависимости от исследуемого материала (кровь, биопсии), времени и воздействия внешних факторов. (Имеется возможность бесплатного исследования изолированной ДНК (предпочтительнее, чем цельная кровь) на мутации генов некоторых заболеваний почек в Университете Мичигана, США (www.renalgenes.org)). Методы геной активации с количественным определением РНК дают информацию об иммуно-воспалительных процессах в почках (моча, биопсия) и в организме в целом (кровь), позволяют выявить индикаторы обострения заболевания (отторжение трансплантата, СКВ, ФСГС и т.д.) Возможно получение информации о наличии так называемых суррогатных маркеров еще до наступления морфологических проявлений заболевания, при неэффективности терапии. Исследование активации отдельных генов, которые находятся в фазе изучения, должно обсуждаться только с опытным детским нефрологом. В табл. 16 представлены возможности молекулярной генетики в диагностике различных наследственных заболеваний почек.

Тем не менее, молекулярная диагностика не освобождает нас от выяснения точной клинической и гистопатологической картины болезни. Прогноз болезни на основании генетических исследований во время беременности требует критического подхода, основанного на законах генетики человека. В связи с дороговизной метода необходима скоординированность действий педиатров с детскими нефрологами и генетиками для максимально целенаправленного применения молекулярной диагностики.

Практические рекомендации

Пример.

У ребенка с острой почечной недостаточностью (ОПН) в течение первых 12 часов после поступления необходимо установить уровень поражения (преренальный, ренальный или постренальный). Для этого требу-

Таблица 16. Возможности молекулярной генетики в диагностике различных наследственных заболеваний почек

Наследственное заболевание почек	Ген (Omit#) / Локализация	Кодируемый белок/Функция
Гломерулярные заболевания		
Синдром Альпорта	Col4A5 (301050) / Xq22.3	α5 цепь коллагена 4 типа
	Col4A4 (203780) / 2q36–q37	α4 цепь коллагена 4 типа
Нефрозы	NPHS1 (602716) / 19q13.1	Нефрин
	NPHS2 (604766) / 1q25–q31	Подоцин
Тубулярные заболевания		
Синдром Барттера	Bartter1 — SLC12A1 (601678) / 15q15–q21	Барттин
	Bartter2 — KCNJ1 (241200) / 11q24	
Цистиноз	CTNS (219800) / 17p13	Цистинозин
Цистинурия	SLC3A1 (220100) / 2p16.3	Белок-транспортёр аминокислот
Болезнь Дента	CLCN5 (300008) / Xp11.22	CLCK2-хлоридный канал
Оксалоз	AGXT (259900) / 2q36–37	Аланин-глиоксилат аминотрансфераза
Нефрогенный несахарный диабет	NDI1 (304800) Xq28 / NDI2 (125800) 12q13	V2-рецептор, аквапорин-2
Ренальный тубулярный ацидоз а) проксимальный, аутосомно-доминантный б) дистальный, аутосомно-рецессивный	SLC9A1 (182307) / 5p15.3 SLC4A4 (604278) / 4q21	
Кистозные заболевания		
Нефронофтиз	NPHP1 (256100) / 2q13	Нефроцистин
	NPHP2 (602088) / 9q31	Инверсин
Поликистозная дегенерация почек	PKD1 (601313) / 16p13.3–p13.12	Полицистин
	PKD2 (173910) / 4q21–q23	Полицистин 2
Медуллярная кистозная болезнь почек	MCKD 1(174000) 1q21	
	MCKD 2 (603860) 16p12	
Синдромы		
Опухоли Вильмса Денис-Драш	WT1 (607102) / 11p13	Zinc-Finger Транскрипционный ген
Бранхио-ото-ренальный	EYA1 (113650) / 8q13.3	?
Лоренса–Муна–Барде–Бидля	BBS1–BBS8 (209900) / 20p12, 16q21, 11q13 и.а.	BBS, функция ?
Лоу (окулоцереброренальн)	OCRL1 (309000) / Xq26.1	?
Nail-Patella	LMX1B (161200) / 9q34.1	Фактор транскрипции LIM
Болезнь Шимке	SMARCAL 1 (242900) / 2q34–q36	Регулятор хроматина, восстановление ДНК

ется оценка экскреции фракционированного натрия, характера ГУ, ПУ и УЗ картины почек и мочевых путей. При затруднениях в диагностике заболевания почек необходимо собрать и заморозить кровь и мочу для последующего углубленного исследования. При первом обращении бывает трудно дифференцировать ОПН от ХПН. На ХПН могут указывать низкий рост, изменения глазного дна гипертонического характера, остеопатия,

длительное снижение физической активности (устоляемость), анемия, полиурия и снижение веса. С целью быстрой, целенаправленной, рациональной и малозатратной диагностики заболеваний почек разработаны алгоритмы диагностики болезней почек. Алгоритмы диагностики при ОПН представлены в табл. 17 и на рис. 18, при протеинурии — в табл. 18 и на рис. 19, гематурии — в табл. 19 и на рис. 20 и лейкоцитурии на рис. 21.

Таблица 17. Алгоритм диагностики при острой почечной недостаточности

Исследования крови: <i>Основные исследования:</i> • К, Na, Са, Cl, Р, мочевины, креатинин • «С» реактивный белок, глутамат-оксалацетат-трансаминаза, креатинкиназа, белок • ОАК <i>Дополнительно при подозрении на ГУС:</i> • ЛДГ и свободный гемоглобин • Мазок крови (фрагментоциты) <i>Дополнительно при подозрении на острый ГН:</i> • Комплемент С3,С4,СН50 • ANA, ANCA, антистрептолизин О, двухспиральная ДНК Исследования мочи: осмолярность, креатинин, Na, К, альбумин, α1-микроглобулин, оксалаты, гемоглобин, миоглобин, эритроциты, лейкоциты.
--

Дифференциальный диагноз ОПН по анализам мочи

Преренальная	Ренальная
Осмолярность > 500 ммоль/л	Осмолярность > 300 ммоль/л
FE _{Na} < 1 *	FE _{Na} > 2*
α1-микроглобулин отр.	α1-микроглобулин ↑

* FE_{Na} = (U_{Na} × S_{crea} / U_{crea} × S_{Na}) × 100

Таким образом, в течение последних 20 лет в детской нефрологии произошел значительный прогресс в разработке методов диагностики. При скрининговом исследовании мочи установлена информативность тест-полоски. Кроме того, упрощены и стандартизированы

Таблица 18. Алгоритм диагностики при протеинурии

Основные исследования: • Анамнез: семейный анамнез, лекарственная терапия, предшествующие и сопутствующие заболевания • Физикальный осмотр: отеки, асцит, выпот в плевральной полости, АД • Анализы мочи: тест-полоски, количественное определение альбумина, α1-микроглобулина, калия, натрия, количества клеток в 1л мочи. • Анализы крови: СОЭ, гемограмма, электролиты, мочевины, креатинин, альбумин, холестерин, глюкоза, комплемент, титр антистрептолизина О, холинэстераза • Ортостатическая проба • УЗИ почек и мочевых путей Дополнительные исследования: • Инфекции: серология на гепатиты • Иммунология: Ig, антитела к двухспиральной ДНК, СЗ нефритический фактор и др. • Коагулограмма Специальные исследования: • Вх со световой, иммуногистохимической и электронной микроскопией нефробиоптата • Клиренс для определения СКФ, ППТ и ФФ • Молекулярная генетика, например, мутации генов подоцитов

методы диагностики гематурии и протеинурии, определения электролитов в сыворотке крови и моче. Методы определения сывороточных креатинина и мочевины были дополнены определением цистатина С. Разработанные формулы и диаграммы пара-

Рис. 18. Алгоритм диагностики острой почечной недостаточности



Рис. 19. Алгоритм диагностики при протеинурии

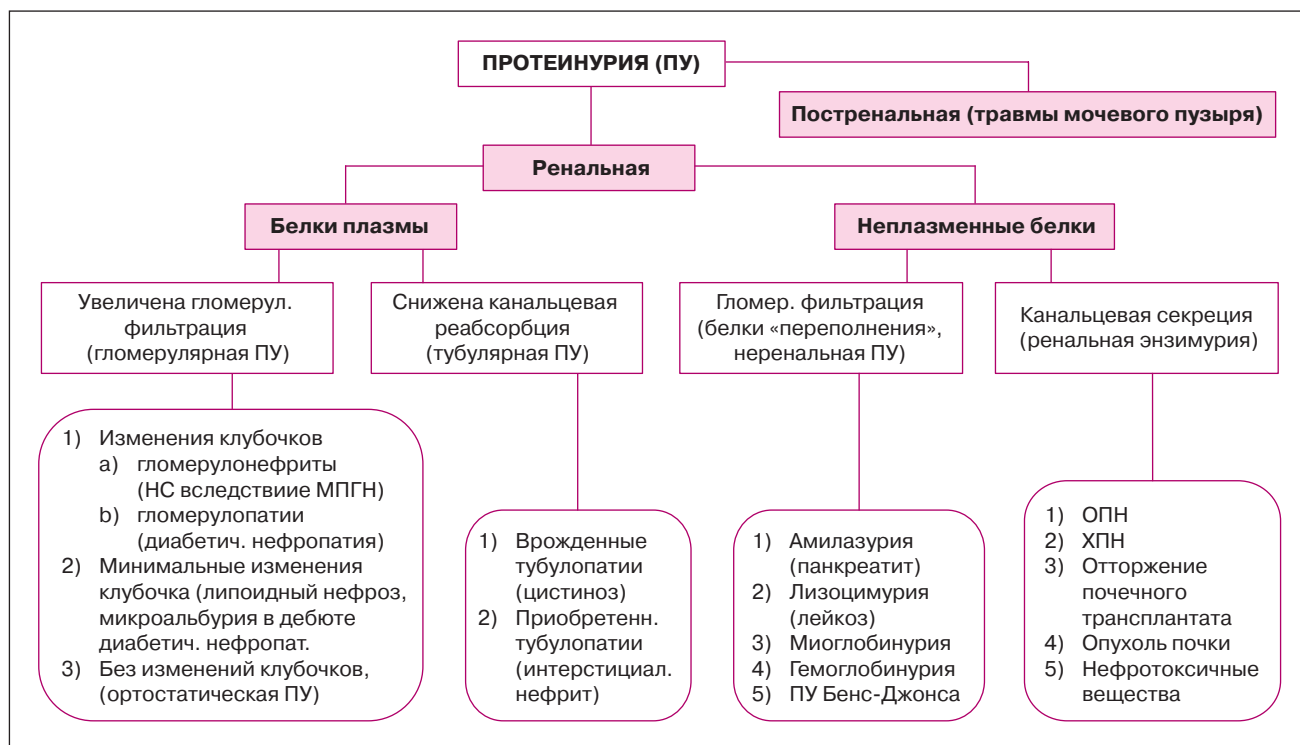


Рис. 20. Алгоритм диагностики при гематурии

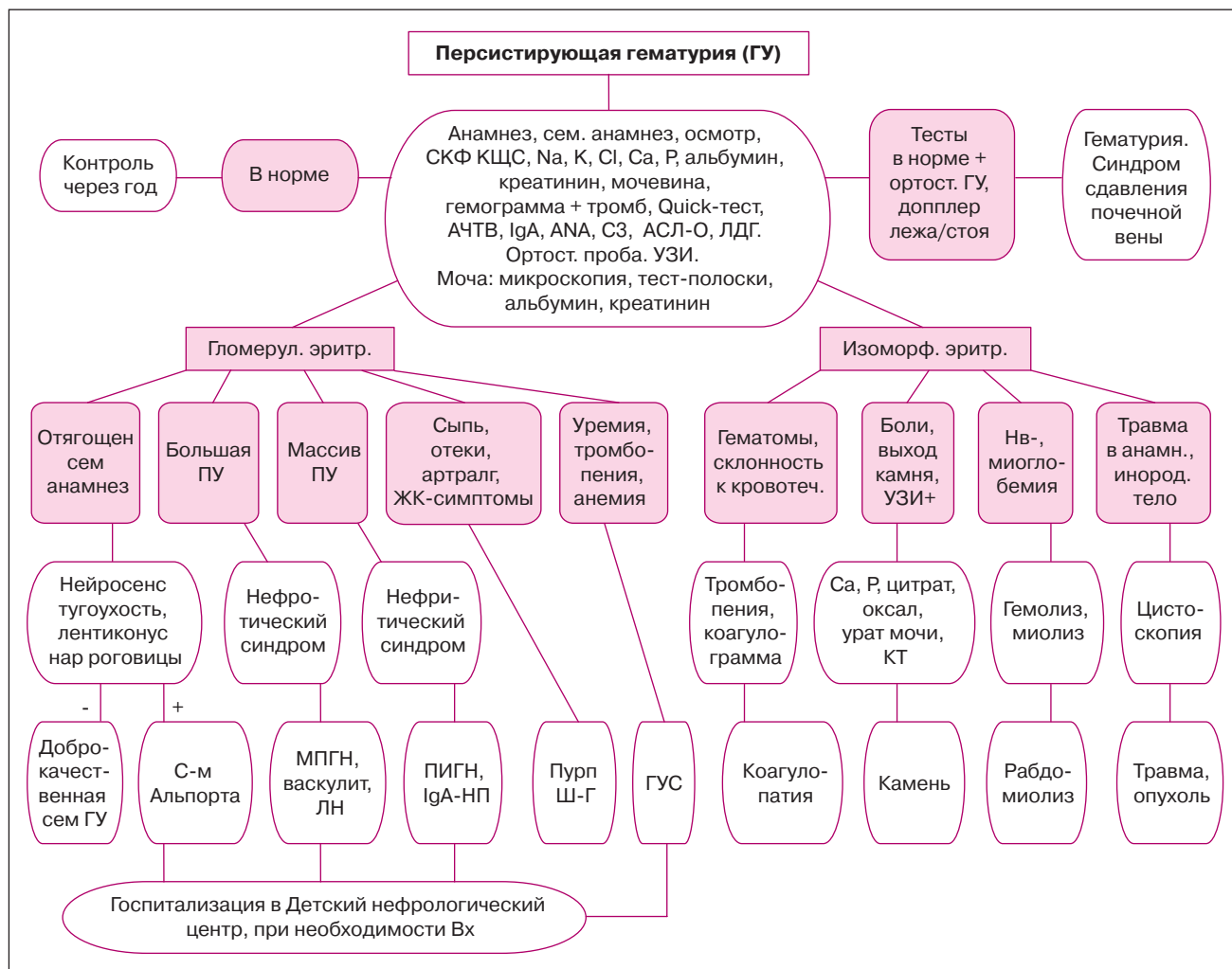


Рис. 21. Алгоритм диагностики при лейкоцитурии

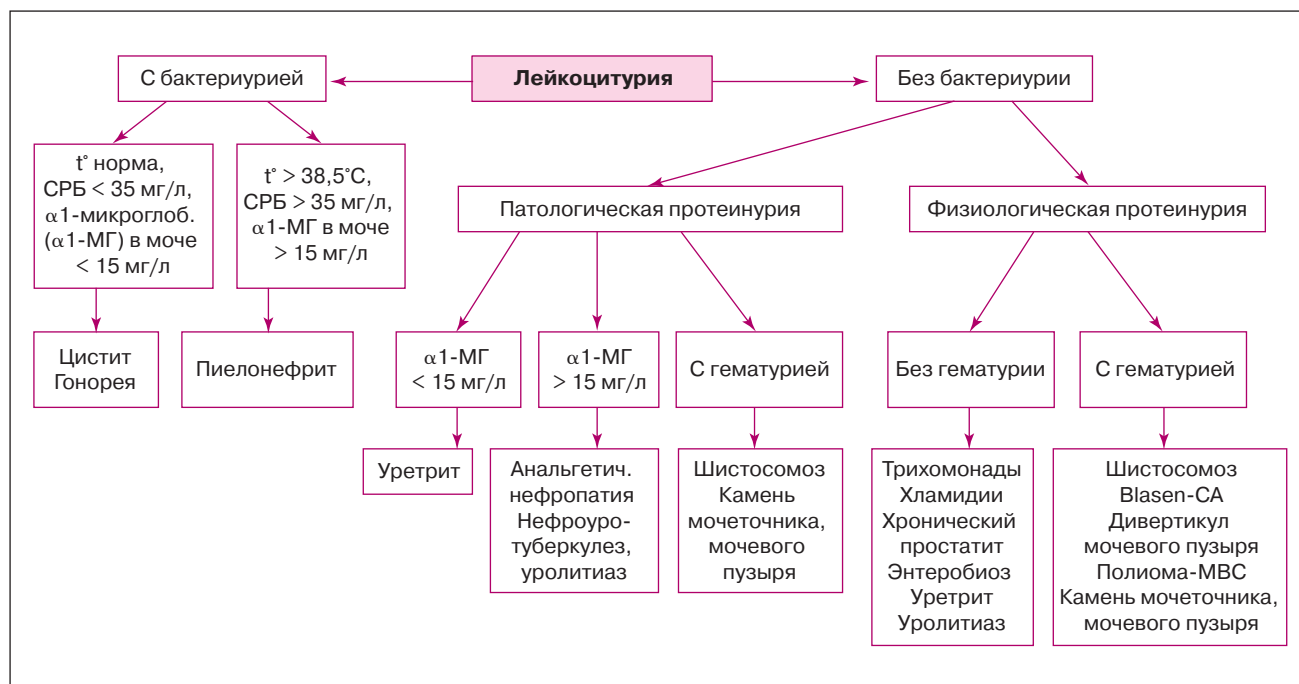


Таблица 19. Алгоритм диагностики при гематурии

Основные исследования:

- Анамнез: семейный анамнез, лекарственная терапия, предшествующие и сопутствующие заболевания
- Физикальный осмотр: пальпация живота, инфекции дыхательных и половых путей, измерение АД
- Анализ мочи: количественная и качественная оценка осадка мочи (цилиндры, редко трехстаканная проба), кальций
- Анализ крови: СОЭ, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, PO³⁻, гемограмма + тромбоциты, мочевины, креатинин, белок, АСТ, СЗ комплемент, возможна заморозка сыворотки для последующих исследований
- УЗИ почек и мочевых путей

Дополнительные исследования:

- Анализ крови: мочевины, иммуноглобулины, антинуклеарный фактор и т.д.
- Иммунология: Ig, АТ к двухспиральной ДНК, СЗ-нефрит фактор и др.
- Анализ мочи на мочевую, щавелевую кислоты, цистин
- Консультация ЛОР-врача и окулиста для исключения глухоты и других нарушений

Специальные исследования:

- Цистоскопия при макрогематурии и подозрении на односторонний процесс, опухоль, инородное тело
- Клиренс для оценки СКФ, ППТ и ФФ
- Вх при подозрении на гломерулярное заболевание

метров сыворотки крови и мочи позволили получить представление о патофизиологических процессах, лежащих в основе болезней почек. Тем не менее, оценка скорости клубочковой фильтрации с помощью формул, по-прежнему представляет собой слабое звено в диагностике, тогда как более точные методы оценки клиренса инвазивны, требуют затраты времени и средств, либо сопряжены с радиационной нагрузкой. В течение последних лет сужаются показания к биопсии почки в связи с более широким применением информативных неинвазивных методов диагностики. Терапевтический лекарственный мониторинг защищает пациентов от недостаточной или избыточной дозировки медикаментов при иммуносупрессивной терапии или при почечной недостаточности. Молекулярно-биологические исследования (в частности, определение цитокинов) пока остаются на стадии разработки, в связи с чем недоступны для широкого применения. Молекулярно-генетические исследования позволяют диагностировать редкие наследственные заболевания, но они не способны заменить тщательное клиническое и патофизиологическое обследование. Поэтапная диагностика и алгоритмы облегчают постановку диагноза при тяжелых состояниях в нефрологии.

Список литературы см. на стр. 83.

A.Y. Naushabayeva¹, K.A. Kabulbayev¹, A.L. Rumyantsev², V. Brocker³, J. Ehrich⁴

¹ Department of Nephro-Urology, Scientific Center of Paediatrics and Children's Hospital, Almaty, Kazakhstan

² Department of Kidney Transplantation, State Organisation, Russian Children's Clinical Hospital, Federal Agency of Health Care and Social Development, Moscow, Russia

³ Institute of Pathology, Hannover Medical School, Germany

⁴ Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Children's Hospital, Hannover Medical School, Germany

Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children

Contact information:

Prof. Jochen H.H. Ehrich, Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Children's Hospital, Hannover Medical School

Address: Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany, e-mail: ehrich.jochen@mh-hannover.de

Accepted: 07.04.2009, submitted for publication: 14.07.2009 r.

66

This review summarises the basic and essential laboratory tools for identifying and differentiating renal diseases in children. Furthermore, it describes the limits of out-dated techniques and the potential of new diagnostic laboratory methods. Diagnostic algorithms are shown which, together with supplementary methods allow, firstly, the diagnosis of the location of renal damage levels; secondly, clarification of the etiology of the disease and, thirdly, the characterisation of the stage of the renal function disorder.

Key words: kidney diseases, diagnostics, symptoms of renal damage, children.

Inherited and acquired renal diseases occur frequently in childhood. About 10% of girls and 5% of boys under 18 years of age have experienced one or more renal diseases of varying nosology (see Table 1).

The outcome of chronic renal diseases is end-stage renal disease (ESRD), which presents serious therapeutic, economic and social problems. The mortality rate among patients with ESRD is 10 times higher than the mortality rate in the general population [1]. In most European countries, the renal replacement therapy for one patient costs €20,000–50,000 per year. Patients with ESRD represent 0.025% of the general population of the European Community countries, but governments spend up to 1.8% of the state medical care budget on treatment [2]. Therefore, the main aim of modern nephrology is the maximum prolongation of own-kidney function. Thus, it is essential to optimise nephrological care, as this depends on a variety of factors (Fig. 1). In Table 2, the ratio of specialist per child population in Europe and Russia receiving nephrological treatment is shown.

Progress in modern diagnostics in pediatric nephrology allow for improved nephrological care for children. As a rule, the new tools are very expensive, and they should only be applied when indicated. Routine methods are less expensive but their capabilities are limited in that they

may not present a complete picture of the renal damage. Additionally, unfortunately, their potential is often not fully used. The comprehensive nephrological care of children is only possible if standardised laboratory diagnostics and treatment methods are used. It is important to remember that new and expensive may not always be the best.

Diagnostics in pediatric nephrology

As well as a comprehensive history and clinical examination, the following is recommended:

- Urine tests.
- Blood tests.
- Instrumental investigations.
- Kidney biopsy + morphological investigations.
- Drug monitoring.
- Molecular biology (biomarkers).
- Molecular genetics.

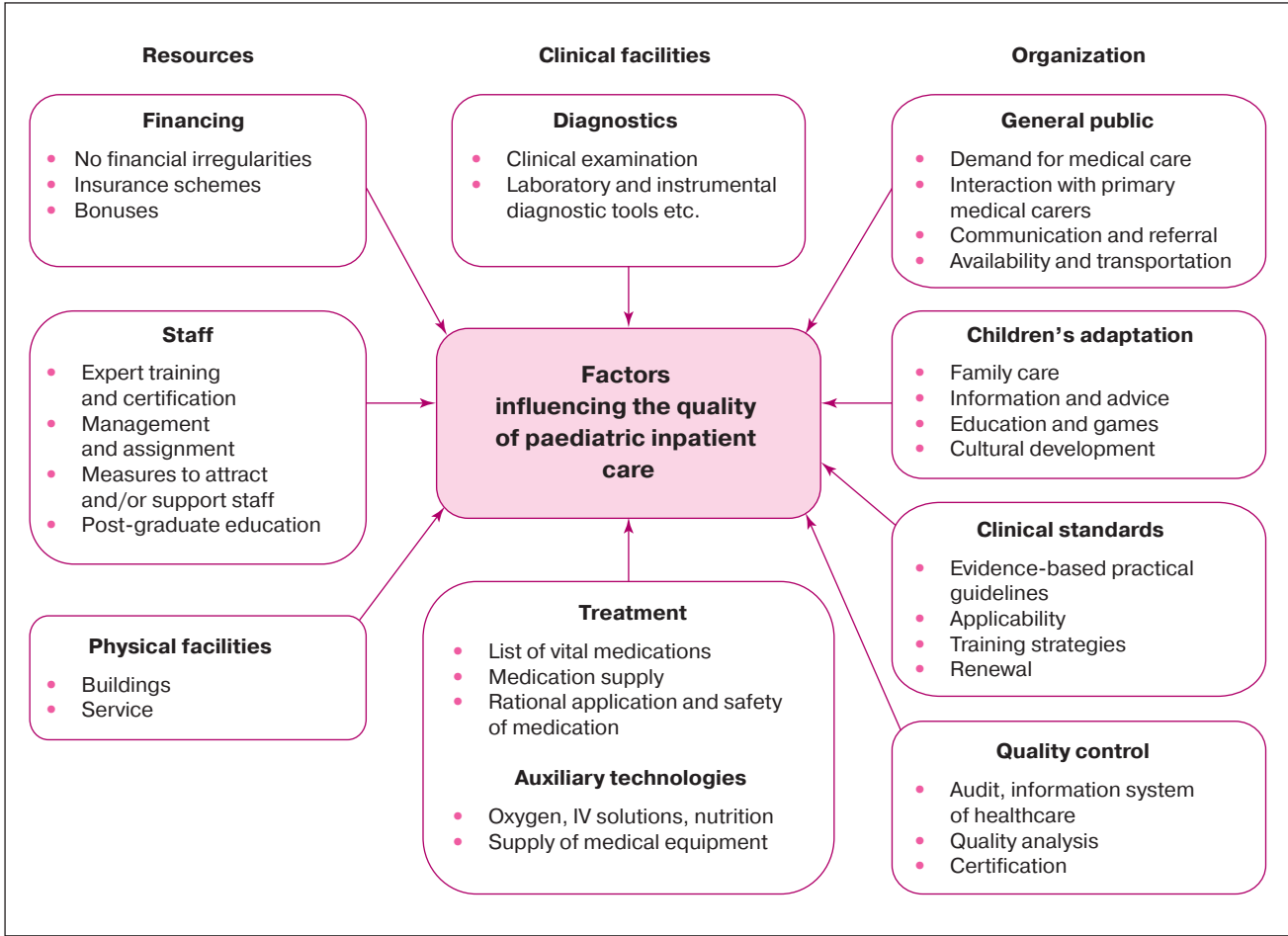
The main extrarenal manifestations of renal diseases are oedema (the diagnostic algorithm is presented below) and arterial hypertension (AH). To identify AH the age-dependent values (Table 3) and daily monitoring of arterial blood pressure are required.

As clearly seen from Table 4, the variety of clinical symptoms associated with renal diseases is poorly pathognomonic. In this case it is impossible to diagnose

Table 1. The frequency of the renal diseases in childhood

Diseases	Frequency
Congenital abnormalities of the kidney and urinary tract	About 1% of all the newborns, more often boys
Bacterial infections of the urinary tract	7.8% of girls and 2.5% of boys under 7 years
Inherited and acquired glomerular diseases	The frequency of the nephrotic syndrome is 16 per 100,000 children. The nephritic syndrome or isolated haematuria and proteinuria occur more frequently than the nephrotic syndrome
Tubulopathies	Rare
Renovascular diseases	Rare
Acute renal failure	15–20 new cases per 1 mio. children per year
End-stage renal disease (outcome of the above-mentioned diseases)	7–9 new cases per 1 mio. children per year

Fig. 1. Optimisation of pediatric nephrological care (it is essential to apply the approved and standardised diagnostic tools to exclude under- or overdiagnosis). Adapted from Campbell H. et al., 2008 [3]



the patient without special laboratory and instrumental diagnostic methods.

1. Urine investigations

For analysis, it is essential to use the middle portion of the second freshly-voided morning urine without using

stabilizers. However, if there is no possibility of getting an early morning urine sample any urine obtained during the day may be used. Stabilisers are rarely justified, for example, when collecting urine for detection of oxalate excretion. Do not delay the urine collection, as it could be the last urine, which the patient is able to void.

Table 2. Demographic indices of pediatric nephrological care in Europe and Russia in 1998 [4]

Specialty	Per 1 mio. children	
	Russia	Other Europe
Paediatric nephrologists	4.4	4.9
Paediatricians with a special interest in nephrology	6.0	5.8
Number of nephrologists per paediatrician	1/446	1/145
Paediatricians with an interest in nephrology per paediatrician	1/335	1/123

Table 3. Mean 24h arterial blood pressure measurement in children [5]

Boys						
Height cm	24h		Daytime (08:00–20:00)		Nighttime (08:00–20:00)	
	50 th percentile	95 th percentile	50 th percentile	95 th percentile	50 th percentile	95 th percentile
120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/56	122/67
Girls						
Height cm	24h		Daytime (08:00–20:00)		Nighttime (08:00–20:00)	
	50 th percentile	95 th percentile	50 th percentile	95 th percentile	50 th percentile	95 th percentile
120	102/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

Table 4. The clinical symptoms of renal diseases

General symptoms	Polydipsia, loss of appetite, pallor, weakness, fatigue, fever, oedema, ascites, exsiccosis, gastrointestinal symptoms, skin changes (systemic lupus erythematosus, vasculitides), arterial hypertension, hearing loss
Changes in diuresis, urinary sediment	Oliguria/anuria, polyuria, dysuria, pollakisuria, nycturia, enuresis, urine retention, (macro-) haematuria, foamy urine (proteinuria), leukocyturia
Symptoms of endocrine system disorder	Short stature, developmental retardation
Nervous system damage symptoms	Acute attacks (syncope, seizures), visual impairment, headache
Pains	Abdominal pain, loin pain, osteoalgia
Dysembryogenetic stygmata	Congenital abnormalities of the face, auricles, hands, spine, feet and lateral cervical fistulas

Using urinary dipsticks (qualitative analysis) is cheap and accurate for urine screening. Sticks can be used even in tropical conditions [6]. It is not necessary to perform microscopic investigations of the urine if there is no haematuria/haemoglobinuria or leukocyturia on dipsticks. If a pathological finding is found on dipsticks, further quantitative biochemical and microscopic investigation is required. Liters are the units of measurement for the chemical substances in urine (for example, the upper limit of albumin in urine is 20 mg/l), while microliters are the units for cell count. In order to neutralise the different concentrations of substances in the urine, it is recommended to use the ratio of their level to the level of a substance, of which excretion is stable during the day. Creatinine is such a substance. The ratio of the levels of the identifiable substance and creatinine in urine may be expressed by mmol of substance/mmol of creatinine (Table 5).

Most children older than 2 years have 5 ± 4 mmol/l of creatinine in urine with a normal fluid intake regimen. There might be an error of «urine dilution» when urine creatinine is about 2 mmol/l or «urine concentration» if the concentration is about 12 mmol/l. In these cases, the creatinine coefficient (CC) differs from the true one by 2–3 times. CC calculation is not required if the albumin concentration in urine is 1 g/l which means a 50-fold increase. CC of all substances is higher in infants in comparison with older children which is not due to their increased excretion but to smaller muscle mass. Normal CC indices in newborns are 4 times higher than in older children. Once the CC is calculated, it is not necessary to further determine the daily excretion of substances.

For the correct interpretation of the urinary excretion of electrolytes (Na, K, Ca, Mg, Cl, P), a knowledge of their serum levels or of their daily intake is essential. The last factor is rarely available except in cases with parenteral electrolyte infusion. For example, in a case of hypokalemia 3.0 mmol/l and kaliuria of < 20 mmol/l reflects the normal excretory renal function. In case of hyperkalemia 6.5 mmol/l a kaliuria < 20 mmol/l is a sign of renal failure with the retention of K, because the healthy kidneys should excrete K in increased amounts of ca 80 mmol/l and higher. Special attention should be paid to the calcium excretion, as its increase is associated with the higher risk of nephrocalcinosis and nephrolithiasis. Excretion of the organic acids (citrates, oxalates, urates) should be defined in special laboratories (as it is a very expensive method) in case of suspected hyperoxaluria, hypo- or hypercitraturia, hypouricosuria. For detection of pH and relative urine density the quantitative methods (pH-metry and osmolality detection) are recommended as urinary dipsticks are of little use poorly informative in this case.

1.1 Proteinuria, including urinary proteomics

Proteinuria is a sign of renal disease and a marker for localisation and severity of renal damage. There may be a transient elevation of albumin in urine in conditions such as fever, considerable physical exertion, haematuria and urinary tract infection. The activity of proteases in urine is also important in diagnostic errors (the temperature of 8°C reduces their activity, thus, the urine can be stored for a couple of hours prior to analysis). Normal values of the PU are given in Table 6.

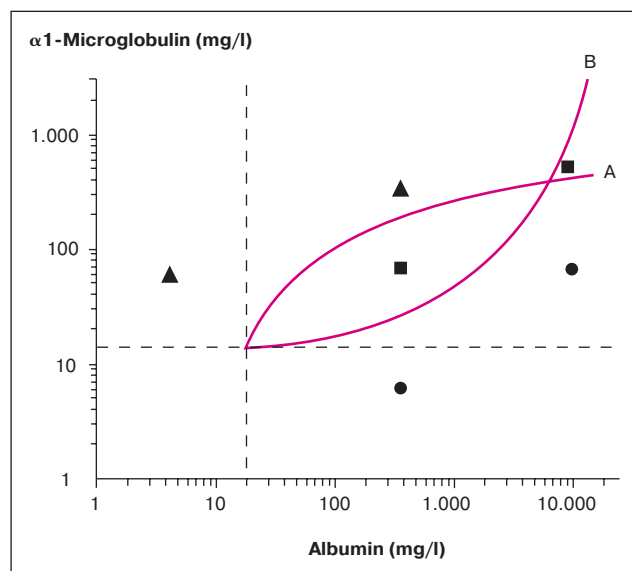
Table 5. Age-dependent urinary excretion of substances by the creatinine coefficient (95th percentile) [7, 8]

Substance/Creatinine, millimoles/millimoles	Age, years							
	1/12–1	1–2	2–3	3–5	5–7	7–10	10–14	14–17
Sodium/creatinine	54	58	56	57	51	42	34	28
Potassium/creatinine	74	68	63	48	33	22	15	13
Calcium/creatinine	2,2	1,5	1,4	1,1	0,8	0,7	0,7	0,7
Magnesium/creatinine	2,2	1,7	1,6	1,3	1,0	0,9	0,7	0,6
Phosphate/creatinine	19	14	12	18	5	3,6	3,2	2,7
Oxalate/creatinine	0,17	0,13	0,1	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06
Uric acid/creatinine	1,5	1,4	1,3	1,1	0,8	0,56	0,44	0,4

Table 6. Normal ranges of proteinuria

Healthy children > 2 years	Protein			Albumin			α -1-microglobulin		
	in urine	/creatinine in urine		in urine	/creatinine in urine		in urine	/creatinine in urine	
	mg/l	mg/g	mg/mmol	mg/l	mg/g	mg/mmol	mg/l	mg/g	mg/mmol
	< 100	< 100	< 10	< 20	< 20	< 5	< 10	< 5	< 1

Fig. 2. Diagram for diagnostics of pathologic proteinuria using albumin levels and alpha-1-microglobulin excretion



Note.

The region above the A line corresponds to tubular proteinuria (triangles), while the region below the B line corresponds to glomerular proteinuria (dots) and the region between the A and B lines, corresponds to the glomerular-tubular proteinuria (squares). The dashed lines represent the upper limits of normal values (for albumin less than 20 mg/l and for α 1-microglobulin — less than 15 mg/l).

PU could be studied by various methods [9]:

- Total protein.
- Protein-markers: albumin, α -1-microglobulin, transferrin, IgG.
- Electrophoresis: cellulose-acetate, SDS-PAGE [11].
- Enzymuria: NAG, AAP etc.
- Proteomics.
- Biomarkers (enzymes, NGAL).

Notice: the low-cost method for semiquantitative identification of proteinuria in children with nephrotic syndrome at home — using 20% solution of sulphosalicylic acid (2 g of sulphosalicylic acid should be dissolved in 8 ml distilled water). Method of detection: 3–4 drops of the solution should be added to 2–3 ml of urine and mixed well. Interpretation of findings:

- Urine remains clear: negative.
- Light clouding (smoke in the room): 1+.

- Moderate clouding (milk in water): 2+.
- Intense clouding (cheese), sediment 3+.

The solution can be stored for long periods.

Estimation of the protein/creatinine ratio in urine replaced the 24 h collection of urine without loss of diagnostic sensitivity and specificity. Detection of the level of the total protein in urine without proteins-markers does not provide any information for us, particularly it does not allow differentiation between glomerular and tubular proteinuria, whereas the new electrophoresis methods for separation of the urinary proteins depending on their molecular weight allow for this [10]. By contrast, the cellulose-acetate-gel electrophoresis should not be used because it is an out-of-date method. The nephelometric method to define the proteins-markers by means of AAA algorithm (Table 7) quickly distinguishes between the glomerular and tubular dysfunction (Fig. 2).

Slight albuminuria about 20–100 mg/l (so-called microalbuminuria) is of clinical importance as an early indicator of renal damage (for example, in case of diabetic nephropathy, cardiovascular disorders in essential hypertonia). Urine enzymes such as N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and others allow detection of toxic tubular damage. The study of urinary enzymes does not distinguish between different tubular disorders and diseases and for this reason are not used in routine practice.

Urinary proteomics, a new noninvasive diagnostic method, is invaluable in pediatric practice. In Fig. 3, there is an example of the urinary proteomics in patients with Fanconi syndrome. It has been discovered that the biomarker gelatinase-associated lipocalin is considerably activated in cases of tubular damage and may allow definition of the level of renal damage [13].

On the basis of distinguishing various proteom patterns in urine, this method allows differentiation of various glomerulopathies, for example, IgA-nephropathy from focal-segmental glomerulosclerosis or minimal change disease, however proteomics have not replaced renal biopsy.

1.2 Microscopy of the urine.

If the urinary dipsticks are positive for erythrocytes and leukocytes, microscopic investigation of the freshly voided non-centrifugated urine is required. The Neubauer counting chamber containing one microliter (Fig. 4) is usually used. The upper normal limits are 10 erythrocytes/ μ l in girls

Table 7. Albumin — α 1-microglobulin algorithm (AAA) [12]

A/urine creatinine, mg/g	α -1-MG/urine creatinine, mg/g	Proteinuria
< 20	< 5	Normal
> 20	< 5	Glomerular
< 20	> 5	Tubular
> 20	> 5	Calculations according to the formula: $\frac{\alpha 1\text{-MG} \times 100}{(\alpha 1\text{-MG} + A)}$ > 15% — glomerular; < 15% — tubular

Note.

α 1-MG — α 1-microglobulin.

and boys, and 50 leukocytes/ μl in girls and neonates, and 10 leukocytes/ μl (in boys).

The prevalence of asymptomatic microscopic haematuria in school-aged children is 0.5–2.0% (more frequently in girls than in boys), macrohaematuria occurred in 0.13%. During the urinary microscopy the identified erythrocytes should be differentiated into renal or glomerular, (dysmorphic) and postrenal (unchanged), which is possible using the phase-contrast microscopy. An experienced nephrologist can detect dysmorphic erythrocytes even using a common light microscope with 400 times magnification. Further differentiation of dysmorphic erythrocytes into different subgroups is a relatively time consuming method and thus should not be used routinely. An example of the dysmorphic erythrocyte «Mickey Mouse erythrocyte» is given in Fig. 5. Glomerular haematuria is established if there is a sufficient number (> 5–10 percent) of dysmorphic erythrocytes in a total of e.g. 200 erythrocytes/ μl . In our clinics the detection of the erythrocyte casts as a routine investigation is used only in unclear cases. Quantitative calculation of cells in the daily urine by Addis’s method is not informative due to the errors in urine collection and spontaneous cell destruction. It is important to differentiate between the haematuria and hemo- and myoglobinuria, if, for example, the dipstick test is positive, however, there are no erythrocytes on microscopy.

The main index of the bacterial urinary tract infection is leukocyturia. However, not every leukocyturia is a sign of bacterial urinary tract infection, for example, sterile leukocyturia is found in tubulointerstitial nephritis, or nephrolithiasis, or urinary candidiasis. Leukocyturia may be absent in adenoviral urinary tract infection.

During the microscopic urine investigation there is no need to differentiate leukocytes by morphology. Detection of podocytes and parietal epithelial cells of the Bowman’s capsule in urine is an expensive method to detect glomerular damage, and requires a specially equipped laboratory [15].

In case of nephrolithiasis, it is recommended to measure Ca, cystine and oxalate in urine; the microscopic differentiation of crystals is not very informative when looking for hypercalciuria.

In case of bacteriuria the quantitative evaluation of bacteria by microscopy is possible, however the microbiological investigation yields more accurate data on the amount and properties of microorganisms. Detection of fungi in urine indicates a candida urinary tract infection.

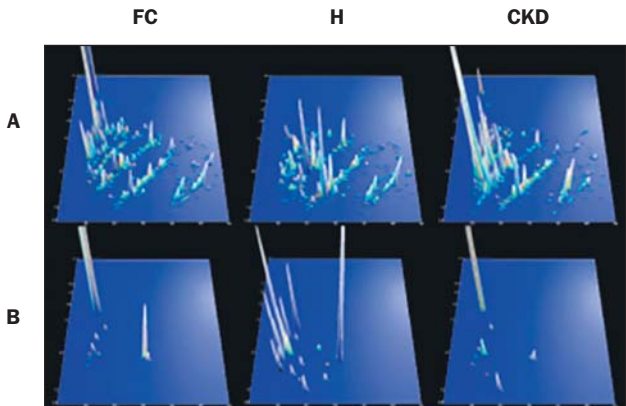
2. Blood tests

Na, K, Cl, Ca, Mg levels in serum do not depend on age, while the phosphate level is age-dependent: it is higher in infants in comparison with school-aged children (Fig. 6).

Urea levels (it is necessary to take into account the protein intake, catabolism, severe or chronic diseases) and C cystatin (after the first year of life) do not depend on age, while the serum creatinine changes with age (rises) due to increase of the muscle mass (Table 8).

This brings up the question: how to evaluate GFR? During the initial examination of a child with renal disease,

Fig. 3. The panel depicts 24 polypeptides, which define Fanconi Syndrome — a specific polypeptide pattern, distinguishing them from healthy children and patients with CKD [14]



Note.
 FC — Proteomic urine profile in patients with Fanconi syndrome;
 H — age-matching healthy controls;
 CKD — patients with chronic kidney disease;
 A — proteomic profile showing all peaks;
 B — showing the disease-characteristic peaks only.

Fig. 4. Neubauer counting chamber for the quantitative evaluation of the urinary cells

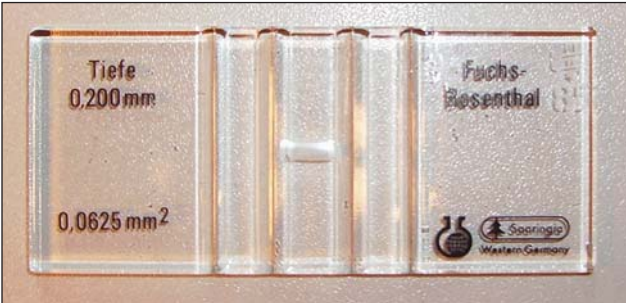
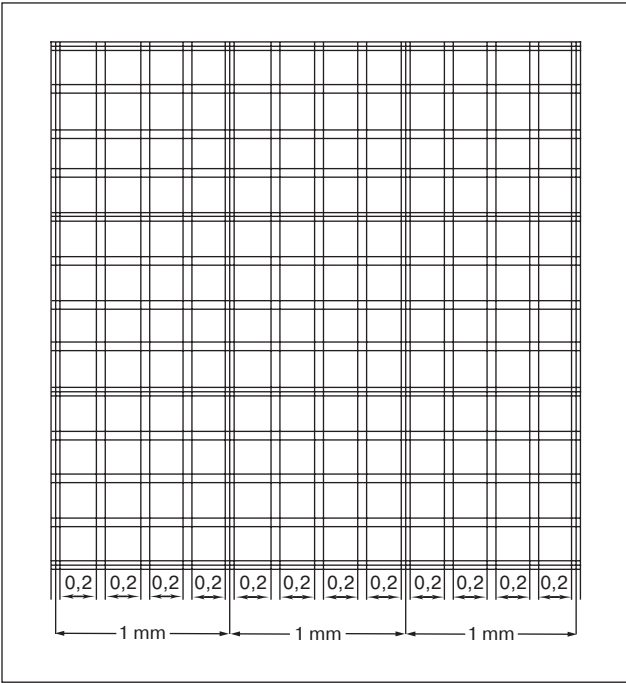
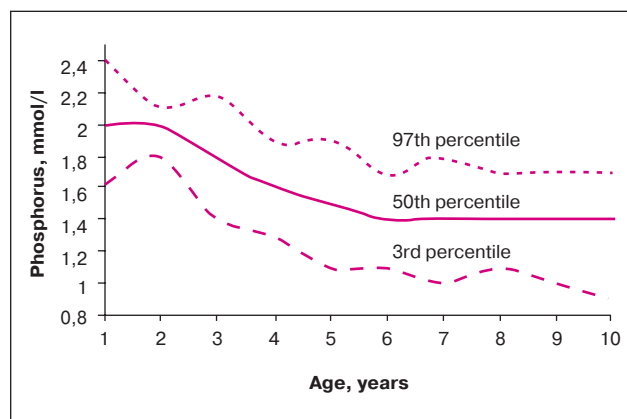


Fig. 5. Mickey Mouse dysmorphic erythrocyte in glomerular haematuria



Fig. 6. Normal levels of the serum phosphorus in dependence on age [16]



we assess all three above-mentioned parameters. In newborns, infants or extremely dystrophic children with chronic renal failure (CRF) (for example, in case of myelomeningocele or hepatic failure), the falsely low levels of creatinine could occur, related to small muscle mass, while the cystatin C is elevated [17]. For the purpose of evaluation of severe CRF progression, the creatinine level dynamics is more informative than that of cystatin C. Urea concentration depends not only on GFR, but also on diuresis and protein metabolism (increases in cases of catabolism or steroid therapy). It's level is important for determination of indications for dialysis (> 50 mmol/l), since the risk of the hyperosmolar state and cerebral complications is very high, whereas the creatinine and cystatin C in the concentrations, which is common for CRF, are not toxic.

It is essential to determine the creatinine levels regularly for evaluation of GFR in chronic kidney diseases (CKD).

Definition and criteria of CKD

A patient with CKD should comply with the following criteria:

- Structural or functional renal damage of more than 6 months duration with reduced GFR or without it; and, in addition, one of the following abnormal changes:

- 1) in blood or urine tests
 - 2) in renal imaging
 - 3) in renal biopsy
- or

- GFR less than $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

CKD stages are given in Table 9.

Homer H. Smith created the «Clearance» term, which is the plasma volume completely purified from a certain substance in unit of time (ml/min/1.73 m^2 of the body surface). Clearance or GFR, as well as the renal plasma flow (RPF) are the key parameters of the renal excretory function. Inulin and para-amino-hippuric acid (PAA) clearances are the gold standard for GFR evaluation. Inulin is freely filtered, not reabsorbed by the tubules and completely excreted by kidneys. PAA is also freely filtered, almost completely secreted in the proximal tubules and not reabsorbed, i.e. completely suitable for RPF estimation. Filtration fraction (FF) is defined by GFR/RPF ratio and in a normal state is 17–23%. FF declines in glomerulonephritis and increases in tubulointerstitial disorders. The Children's Hospital of Hannover Medical School carried out 999 inulin and PAA clearance assessments from 1972 to 1996. Due to significant cost and discomfort for patients (two vein punctures and 4 hours of waiting period), this laboratory and chemical method was stopped 10 years ago. Instead, a

Table 8. Age-dependent values of serum creatinine, cystatin C and glomerular filtration rate (GFR) (it is important to know the method of assessment used in your laboratory and thus create your own normal values)

Age	Creatinine		Cystatin C, mg/l	GFR, ml/min/1.73m^2
	$\mu\text{mol/l}$	mg/dl		
3 days	80–130	0,8–1,5	1,2–2,4	20–30
7 days	30–40	0,4–0,6	1,0–2,2	20–30
1 month – 1 year	25–40	0,4–0,6	0,8–1,6	70–100
2–8 years	40–60	0,5–0,7	0,6–1,4	90–130
9–18 years	50–80	0,6–0,9	0,6–1,4	90–130

Table 9. Stages of the chronic kidney disease in childhood [18]

CKD stages	GFR, ml/min/1.73m ²	Clinical implications
1	> 90	<i>Normal renal function</i> Irreversible glomerular-tubular dysfunction and/or congenital abnormalities
2	60–90	<i>Compensated renal insufficiency</i> There are often no symptoms or signs except for reduced GFR (even in normal serum creatinine), but extrarenal comorbidity has already commenced
3	30–60	<i>Renal failure</i> Distinct anemia, bone abnormalities, growth failure, acidosis etc.
4	15–30	<i>Renal failure</i> + hypertension, physical inability
5	< 15	<i>Renal replacement therapy</i> All mentioned above + hypervolemia, hyperkalemia, hyperazotemia, requiring dialysis or transplantation

new radionuclide GFR identification method was developed by means of Chrome-51-ethylenediaminetetraacetic acid and Iodine-123-hippuric acid. This method allows accurate data collection with minimal radionuclide load (40–80 kBq/kg of body weight), which amounts to less than 1/20 of the natural annual radiation exposure in the environment (approx. 2.4 mSv)! Thus this method can be used repeatedly without risk of irradiation in routine diagnostics. Oberhausen algorithm allows accurate assessment of GFR by two-sample or Russel methods (blood samplings 2 and 4 hours after injection). Some paediatric nephrologists refuse to use the radionuclide clearance methods and estimate GFR with creatinine clearance using, for example, Schwartz equation. All these equations have significant deviations in comparison with the standard clearance assessment method. For example, GFR assessed using the creatinine clearance is up to 10% different from inulin clearance due to tubular secretion of creatinine. During progressive renal failure there is an increased tubular secretion of creatinine, and falsely elevated values of GFR are found.

In order to detect the disturbances in aminoacid reabsorption assessment of plasma and urine levels is required. By means of a special mathematical programme (such as the Albers programme) it is possible to identify different aminoacidurias. Fig. 7 shows an example of a child with De Toni-Debre-Fanconi syndrome in cystinosis with generalised aminoaciduria, while in Fig. 8, there is an example of a child with cystinuria and renal stones and partial aminoaciduria, so-called COLA type — increased excretion of cystine, ornithine, lysine and arginine.

1.3 Formulas in paediatric nephrology

Glomerular filtration rate

GFR estimation measuring the serum creatinine level, height and coefficient C (Table 10) according to the Schwartz formula.

$$GFR, \text{ ml/min} =$$
$$\text{Height (cm)} \times C / \text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/l})$$

Where «C» is the coefficient related to age.

Fig. 7. The percentage of aminoacid reabsorption in a case of generalised hyperaminoaciduria in cystinosis

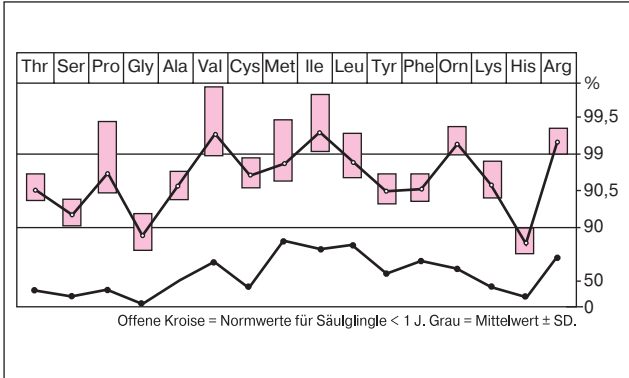


Fig. 8. The percentage of aminoacid reabsorption in a case of partial hyperaminoaciduria (COLA) in cystinuria

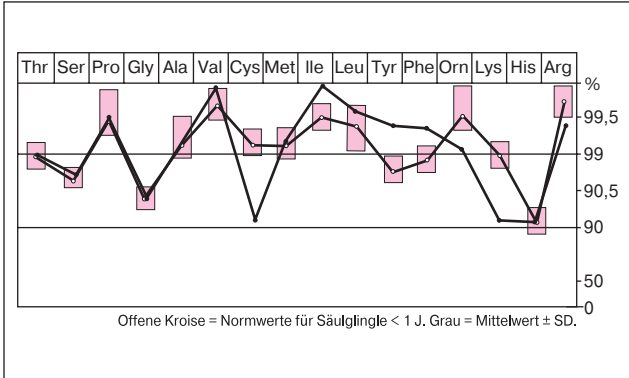


Table 10. Age-dependent values of the coefficient C

Age	Coefficient C in creatinine expressed in:	
	$\mu\text{mol/l}$	mg/dl
Newborns	33–40	0,45
Prepubertal period	38–48	0,55
Postpubertal period	48–62	0,7 (boys)

This formula fails in different stages of the renal failure. The formula is inapplicable in cases of malnutrition (significant loss of the muscle mass) and disproportionately short stature. Cockcroft-Gault formula, which is based on age and body weight, is inapplicable for children under 12 years of age [19].

$$\text{GFR, ml/min} = \frac{[140 - \text{age (years)} \times \text{Weight (kg)} \times C]}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

Where C is the coefficient of 1.23 for men and 1.05 for women.

However, it is more appropriate to apply such a blood serum parameter, which does not depend on body constitution and muscle mass. Filler's formula using the level of the serum cystatin C allows an increase in accuracy of GFR estimation.

$$\text{GFR, ml/min} = \text{antilog } 1.962 + [1.123 \times \log \{1 / \text{CysC}\}]$$

Intravascular volume in children with nephrotic syndrome is determined according to the Van de Walle formula:

$$\text{Urinary electrolytes ratio} = [K / \{K + Na\}] \times 100 (\%)$$

Where K is the level of potassium ions and Na is the level of sodium ions in urine.

The necessity for albumin infusions or diuretic therapy depends on the results of the following formula:

«underfill» — underfilled blood volume, «overfill» — overfilled blood volume (Table 11).

Fractionated sodium excretion (FE_{Na}) is calculated for the differential diagnosis of prerenal and postrenal failure. FE_{Na} is less than 0.5 in patients with acute prerenal failure.

$$FE_{Na} = U_{Na} \times S_{Creat} / S_{Na} \times U_{Creat}$$

Whereby U is the concentration of the indicated substance in urine and S — in serum.

Anionic gap is calculated in cases of metabolic acidosis of unknown origin for detection of pathological anions (lactate, ketoacids):

$$\text{Anionic gap} = S_{Na} + S_K - S_{Cl} - S_{HCO_3} \text{ (normal: 8–16 mmol/l)}$$

Whereby S is the concentration of indicated substance in serum

Tubular phosphate reabsorption is calculated according to the Brodehl formula in case of suspected renal losses (Fanconi syndrome, ifosfamide-tubulotoxicity).

$$\text{TPR/GFR} = \frac{\text{serum phosphate} - \text{urinary phosphate}}{\text{serum creatinine/urinary creatinine (mmol/l)}}$$

If serum phosphate is > 1 mmol/l and TPR/GFR is < 1.0 mmol/l — renal phosphate loss can be diagnosed.

Table 11. Treatment of oedema in nephrotic syndrome: when is albumin infusion required? (according to the Van de Walle formula and fractionated sodium excretion (FE_{Na}))

Blood volume	Underfill	Normal	Overfill
Urine electrolytes ratio $[K / \{K + Na\}] \times 100 (\%)$	$> 60\%$	30–60%	$< 30\%$
Fractionated sodium excretion (FE_{Na})	Very low $< 0,5$	Low 0,5–2,0	Low 0,5–2,0
Treatment	Albumin IV + Diuretic	Diuretic	Diuretic

Example 1. $50 / [50 + 100] \times 100 = 33\%$ (normal)

→ Treatment: Furosemide

Example 2. $80 / [80 + 20] \times 100 = 80\%$ (underfill)

→ Treatment: Albumine + Furosemide

3. Instrumental investigations in nephrology

In Table 12, the major visualising methods applicable in paediatric nephrology are presented.

An ultrasound of kidneys and urinary tract should be performed in all patients with renal diseases. If ultrasound reveals hydronephrosis or voiding cystography it is essential to exclude vesicoureteral reflux. Intravenous pyelography is rarely performed today due to its harmful effects and the advantages of uro-MRT. Renal Duplex-sonography is indicated in patients with arterial hypertension and to detect the reasons for kidney transplant dysfunction. Radionuclide methods are applied to identify the scars in renal parenchyma, urodynamically active stenosis and to compare the functions of the left and right kidneys. In postvesical stenosis these diagnostic methods are supplemented by bladder catheterisation. It is necessary to take into account the cost when visualising investigations are performed.

4. Kidney biopsy

The diagnosis of many glomerular and tubulointerstitial diseases is impossible without transcutaneous renal biopsy (Bx). Indications for Bx are: steroid-resistant nephrotic syndrome (NS), acute nephritic syndrome with renal failure, if rapidly progressive glomerulonephritis is suspected (GN) (with the exception of post-streptococcal glomerulonephritis), or tubulointerstitial nephritis and systemic diseases with renal involvement (SLE, Henoch-Schoenlein purpura). Bx is the gold standard for diagnosis of the causes of renal transplant dysfunction. Open Bx is carried out in exceptional cases, for example, if a malignancy is suspected. Bx is not indicated in patients with frequently relapsing NS, only in cases suspected of cyclosporine A nephrotoxicity. Bx is often indicated in patients with long-lasting isolated proteinuria or haematuria. Presently indications for Bx have been narrowed because of progress in non-invasive diagnostic

methods. Contraindications to Bx are: single kidney (facultative), renal ectopia, incurable coagulation disorder or uncontrollable arterial hypertension.

Bx in children should be carried out by an experienced paediatric nephrologist or surgeon in in-patient clinics. The procedure is simple and takes about 15–20 minutes. Complications are rare and the risk of minor bleeding is 5–10%. The Bx protocol is given in Table 13.

Morphological investigations

The biopsy cylinder should contain at least 10 glomeruli and an artery. Morphological investigation of the renal biopsy includes three studies: light (LM), immunohistochemical (IHC) or immunofluorescent and electron (EM) microscopical investigations. For LM and IHC investigations, the renal tissue fixed in the 4% buffered formalin (for at least 2 hours) is put into the homogenised wax with further serial sections of no more than 2–3 µm thick in the rotation microtome. For EM investigation, a section of the biopsy about 1 mm in length containing glomerulus and fixed in 2.5% glutaraldehyde should be used.

Light microscopy

The serial sections are placed onto 16 slides, 3 per each, for further staining using the following methods: Hematoxylin-eosin, Periodic acid-Schiff (PAS), Jones' silver staining. Other uncolored slides will be used for additional histo-investigations (Congo red on amyloid) and immunohistochemical, if necessary.

Immunohistochemistry

The following antibodies should be used: IgG, IgM, IgA, C3, C1 q, C4d (kidney transplant). Additional antibodies: kappa and lambda light chains (to detect the renal involvement in myeloma etc.), SV40 (polyoma-virus in kidney transplant) etc.

Table 12. Old and new visualising techniques in nephrology

Technic	Cost (equipment, materials, human resources)
Ultrasound	Low
Duplex-sonography	Moderate
Ultrasound + levovist	High
X-ray: voiding cystography, IV pyelography	Moderate
Radionuclide: iodine hippuric clearance, MAG3	High
DMSA scanning	High
Scintigraphy with captopril	High
Uro-MRT	High
Uroflowmetry	Low
Urodynamics	High

Table 13. Kidney biopsy protocol. (Children's Hospital, Hannover Medical School)**Arrival day:**

- Positioning of the peripheral catheter and blood sampling: Thromboplastin time, PTT, complete blood count, acid-base balance, creatinine, urea, Ca, P, total protein, C-reactive protein, blood group (in case of Bx of native kidney).
- Signed parental consent form for Bx.

Kidney biopsy day:

- Patient should not be fed for 6 hours prior to Bx (since 2:00 a.m.).
- Premedication: Midazolam 0.1 mg/kg orally.
- For Bx: Ketamine and Midazolam IV, checklist of emergency medication, breathing sack and oxygenator, sandsack (about 0.5–1.0 kg).

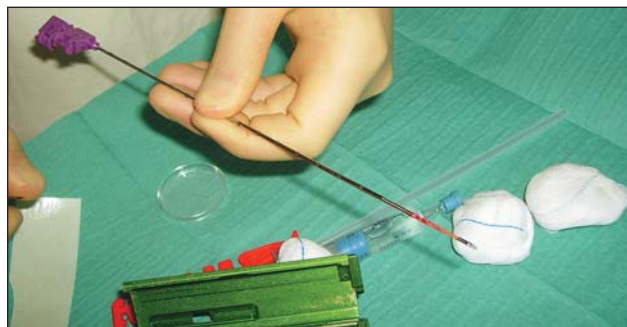
Kidney biopsy:

- To be carried out on the ward or ICU.
- The child in prone position with a pillow under the epigastrium (in case of Bx of the renal transplant — in supine position).
- Sedation: Ketamine 0.5–1.0 mg/kg IV, Midazolam 0.05 mg/kg IV.
- Localization: lower pole of the left native kidney or any pole of the transplanted kidney using US, puncture place marking.
- Local anesthesia (on the marked place) with lidocaine and formation of the tunnel for the biopsy needle (in an acute angle to the renal capsule) using a syringe.
- Insertion of the biopsy needle into the formed tunnel (Magnum, Gallini biopsy guns etc., 16–18 gauge diameter needle and 20 cm long) in the same acute angle to provide the maximum volume of the renal cortex, containing glomeruli, and to prevent needle-inflicted damage of medulla and pelvis (large vessels and risk of bleeding) (Fig. 9).
- Checking of the renal tissue (automatically, after a minor puncture of the renal capsule) with an immediate evaluation of the adequacy of the biopsy material using a common light microscope. The cylinder length should be more than 1 cm; glomeruli should be red round formations; renal medulla should be parallel red stripes). As a rule, 1–2 cylinders are enough (Fig. 10).
- Placement of the biopsy material into 1 tube, containing 4% buffered formalin (from the pathology laboratory performing morphological investigations).
- Sterile aseptic dressing, sandbag onto the puncture, transfer of the patient to the ward.

After kidney biopsy:

- 6 hours bedrest with a sandbag placed onto the puncture.
- Next 18 hours – bed rest; compression band should be removed after 24 hours.
- Investigation of every urine sample for gross and microscopic haematuria (urinary dipstick); in case of bleeding: US should be performed.
- *Native kidney:* Blood Pressure and heartrate control: every 15 minutes for the first 2 hours, every 30 minutes for the next 4 hours, and then every 1–2 hours and every 2–3 hours at night. Breathing rate control until the patient wakes completely. 6 hours after Bx, CBC; if it drops by more than 2 points, the doctor on duty should be informed.
- *Renal transplant:* ABP and heartrate control: every 15 minutes for the first 2 hours, every 30 minutes for the next 4 hours, and then every 1–2 hours and every 2–3 hours at night.
- Breathing rate control and oxygen supplementation until the patient wakes completely.

Discharge day: US of the kidney.

Fig. 9. Magnum biopsy gun (USA)**Fig. 10.** Renal biopsy material with a length of about 2 cm**Electron microscopy**

In order to prepare the biopsy for electron microscopy the following steps should be taken: placement into the epoxyde resins, performance of the semithin and ultrathin sections, their placement onto the copper grids with contrasting.

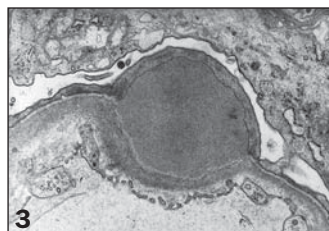
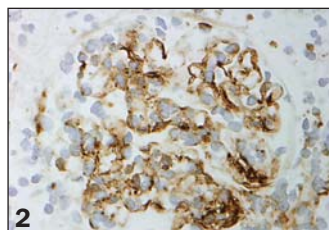
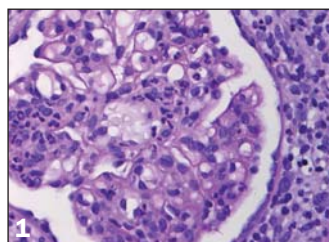
The main morphological changes, which should be taken into account in nephropathologist diagnosis are listed in Tables 14, 15.

Examples of selected glomerular diseases are given in Fig. 11–13.

Table 14. The key morphological changes in renal diseases

1. Light microscopy
 - Glomeruli:
 - Structures (endothelium, mesangium, epithelium, glomerular basement membrane)
 - Distribution: diffuse/focal, total/segmental)
 - Active lesions (necrosis, apoptosis, hypercellularity, proliferation)
 - Chronic lesions (sclerosis, glassy degeneration)
 - Tubules and interstitium
 - Vessels
2. Immunohistochemistry
 - Staining (granular, linear) for IgA, IgM, IgG, C3, C1q
3. Electron microscopy
 - Basement membrane: thickening, lamellation
 - Mesangial matrix: expansion
 - Electron-dense deposits: subendothelial, intramembranous, subepithelial, mesangial
 - Podocytes: foot process effacement
 - Other: tubuloreticular structures, fibrills etc.

Fig. 11. Diffuse proliferative GN (post-infectious GN)



Note.

- 1) LM — enlarged glomerulus with occlusion of the lumens in some capillaries due to significant endocapillary proliferation, mostly neutrophils (PAS).
- 2) IHC — diffuse global granular C3c deposition in the glomerular basement membrane and mesangium.
- 3) EM — a large subepithelial electron-dense deposit («hump»).

The main reasons for renal transplant dysfunction are: acute rejection, calcineurin inhibitor nephrotoxicity and polyomavirus induced tubulointerstitial nephritis (Fig. 14–16).

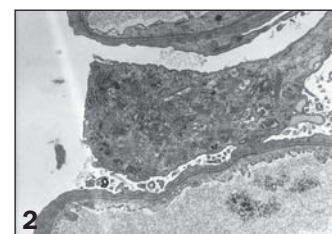
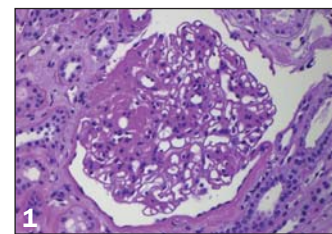
5. Therapeutic drug monitoring

Immunosuppressive therapy is used in the treatment of relapsing steroid-resistant NS, proliferative forms of GN, GN secondary to vasculitides, autoimmune diseases and after kidney transplantation (Tx). Immunosuppressive drugs (cyclosporine A (CsA), mycophenolate mofetil (MMF), Tacrolimus, Rapamycin, Everolimus), as well as some antimicrobial drugs (Tobramycin, Vancomycin) have very narrow therapeutic windows. Furthermore, the significant individual variability in pharmacokinetics, pharmacodynamics and interaction between the drugs have to be taken into account. The congenital

differences in response to drugs is studied by pharmacogenetics. The genetic polymorphism of enzymes and metabolising drugs occurs in 30% of all drugs. For instance, even with a standard dose of azathioprine, an absence or reduction in function of the thiopurine-S-methyltransferase in patients leads to life-threatening hematopoietic toxicity [20]. In Fig. 17, the differences in CsA blood levels in patients receiving the same dose of the oral CsA/kg are demonstrated.

Thus, in order to achieve the optimal individual dose in the form of a sufficient immunosuppressive response and absence of toxicity, it is essential to monitor the levels of medication in the blood on a regular basis. The gold standard for therapeutic drug monitoring is AUC (area under the curve concentration), which is rarely applied in clinical practice because multiple blood samplings are required. The drug level in the blood is more often defined only once — prior to drug intake (C0) or at the peak of concentration in blood (C2, i.e. 2 hours after intake of CsA). In the calculation of the drug dosage, it is important to take into account the renal function, since some medication is eliminated by the kidney. Therapeutic drug monitoring is a very expensive procedure. The monitoring of antibiotics (Tobramycin, Vancomycin) and anticonvulsants (Oxcarbazepine, Valproate, Phenobarbital, Phenytoin) in pa-

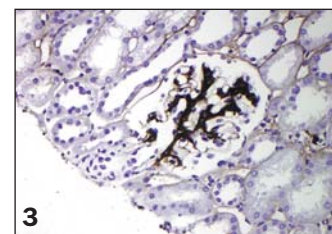
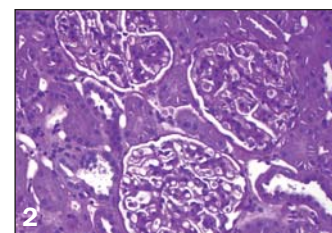
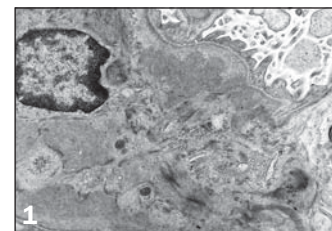
Fig. 12. Focal segmental glomerulosclerosis



Note.

- 1) LT — enlarged glomerulus with segmental sclerosis and hyalinosis, mild mesangial proliferation and widening of the mesangial matrix (PAS).
- 2) ET — podocyte foot process effacement.

Fig. 13. IgA-nephropathy



Note.

- 1) LT — diffuse moderate expansion of the mesangial matrix and mesangial proliferation (PAS).
- 2) IHC — strong positivity for IgA in mesangium.
- 3) ET — electron-dense deposits within the mesangium.

Fig. 14. Severe acute vascular rejection Banff III. Prominent intimal and transmural arteritis (PAS)

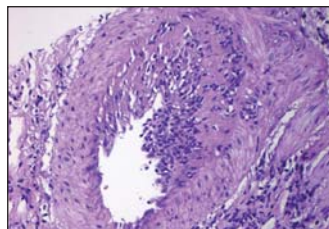
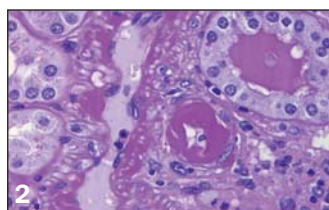
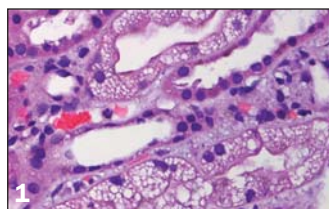


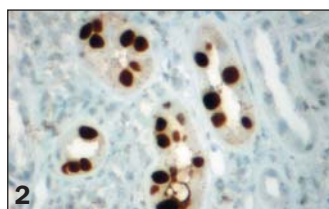
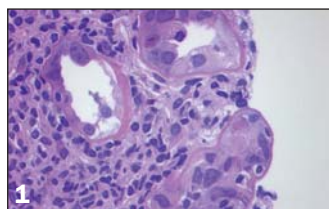
Fig. 15. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity



Note.

- 1) Acute: isometric vacuolation of the tubular epithelium (G-E).
- 2) Chronic: nodular hyalinosis of a small artery (PAS).

Fig. 16. Polyomavirus induced tubulointerstitial nephritis



Note.

- 1) LM — enlarged nuclei of tubular epithelial cells with typical inclusion bodies, significant interstitial infiltration with mononuclear cells (PAS).
- 2) IHC — significant positivity for polyomavirus antigen (SV40).

tients with renal failure costs about €1,000 per year.

6. Molecular biology

In recent years, molecular methods, which allow the diagnosis of genetic renal diseases prior to their clinical manifestation, to identify pathophysiological mechanisms of their development (genomics), to differentiate between etiologically similar clinical and histopathological phenotypes (transcriptomics) and to evaluate individual sensitivity to drugs (insufficient effect or toxicity / pharmacogenetics) are more frequently used in nephrology. There are many traps in molecular biological diagnostics, which are partially related to the significant differences in the clinical symptoms of the disease within one family (no correlation genotype-phenotype). It is important to take the possibility of two co-existing independent renal diseases in one patient into account, for example, the nephrotoxicity of cytostatic agents after Wilms tumor treatment; interstitial nephritis caused by treatment with herbs in patient with nephrotic syndrome, or postinfectious GN in an Alport gene carrier etc. In many inherited diseases the typical mutations have not been identified yet.

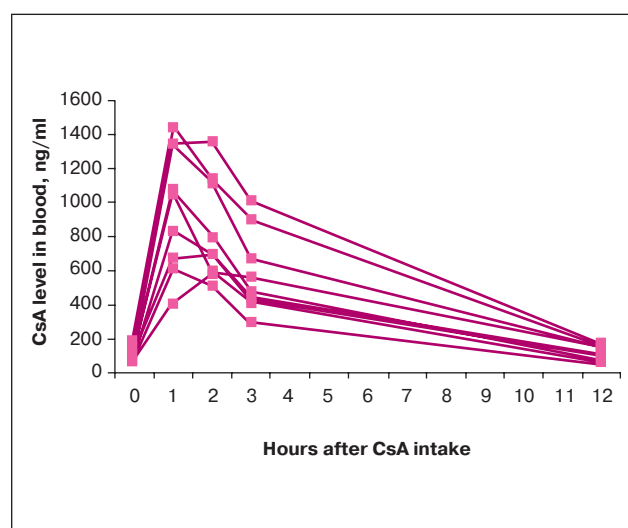
7. Molecular genetics

The sensitive method of molecular quantitative analysis of the viral DNA and RNA is more widely used, as it allows the detection of new or reactivated

Table 15. Morphological types of glomerulonephritides (GN)

- Minimal change disease (minimal change nephrotic syndrome)
- Focal segmental glomerulosclerosis
- Mesangioproliferative GN: with or without IgA deposits
- Membranoproliferative GN: 3 types
- Diffuse endocapillary proliferative GN
- Extracapillary proliferative (crescentic) GN
- Membranous GN
- Thrombotic microangiopathy

Fig. 17. Individual differences in CsA pharmacokinetics (the levels in whole blood) between 8 children receiving the same dose of oral CsA 200 mg/m²/day [20, 21]



chronic infection (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, polyoma virus (BK) etc.) weeks before the immunological response has developed. In addition, the reproducibility, sensitivity and comparability of methods, mutation-related changes and interpretation of titer dynamics during treatment are topics of constant debate. Analyses of gene expression show the differences in dependence on the material investigated (blood, biopsy), time and influence of the external factors. (The Michigan University, USA (www.renalgene.org) offers testing for mutation analysis of genes in certain renal diseases free of charge. An isolated DNA sample is preferable to whole blood.) The methods of gene activation with quantitative RNA identification give data on immune-inflammatory processes in kidneys (urine, biopsy) and in organisms in general (blood), allow one to detect the exacerbators of the disease (graft rejection, SLE, focal segmental glomerulosclerosis etc.). It is possible to obtain information on the existence of the so-called surrogate markers even prior to the onset of the morphological changes, in the case of inefficient therapy. The study of the individual gene activation, which is currently in the research stage, should be discussed. Table 16, shows the capabilities of molecular genetics in the diagnosis of different hereditary renal diseases.

Table 16. The capabilities of the molecular genetics in diagnostics of the different hereditary renal diseases

Hereditary renal disease	Gene (Oimim#) / Localization	Coded protein Function
Glomerular diseases		
Alport syndrome	Col4A5 (301050) / Xq22.3	α 5 collagen chain, type 4
	Col4A4 (203780) / 2q36–q37	α 4 collagen chain, type 4
Nephroses	NPHS1 (602716) / 19q13.1	Nephrine
	NPHS2 (604766) / 1q25–q31	Podocin
Tubular diseases		
Bartter's syndrome	Bartter1 — SLC12A1 (601678) / 15q15–q21	Barttin
	Bartter2 — KCNJ1 (241200) / 11q24	
Cystinosis	CTNS (219800) / 17p13	Cystinosin
Cystinuria	SLC3A1 (220100) / 2p16.3	Protein-amino acid transporter
Dent's disease	CLCN5 (300008) / Xp11.22	CLCK2-chloride channel
Oxalosis	AGXT (259900) / 2q36–37	Alanine-glyoxylate aminotransferase
Nephrogenic diabetes insipidus	NDI1 (304800) Xq28 / NDI2 (125800) 12q13	V2-receptor, aquaporin-2
Renal tubular acidosis a) proximal, autosomal-domin b) distal, autosomal-recessive	SLC9A1 (182307) / 5p15.3 SLC4A4 (604278) / 4q21	
Cystic diseases		
Nephrophthisis	NPHP1 (256100) / 2q13	Nephrocystin
	NPHP2 (602088) / 9q31	Inversine
Polycystic kidney disease	PKD1 (601313) / 16p13.3–p13.12	Polycystin
	PKD2 (173910) / 4q21–q23	Polycystin 2
Medullary cystic kidney disease	MCKD 1(174000) 1q21	
	MCKD 2 (603860) 16p12	
Syndromes		
Wilms tumors and Denys-Drash syndrome	WT1 (607102) / 11p13	Zinc-Finger Transcription gene
Branchia-oto-renal	EYA1 (113650) / 8q13.3	?
Laurence–Moon–Bardet–Biedl	BBS1–BBS8 (209900) / 20p12, 16q21, 11q13 u.a.	BBS, function ?
Lowe (oculo-cerebro-renal)	OCRL1 (309000) / Xq26.1	?
Nail-Patella	LMX1B (161200) / 9q34.1	Transcription factor LIM
Schimke's disease	SMARCA1 (242900) / 2q34–q36	Chromatin regulator, DNA recovery

Nevertheless, molecular diagnostics does not relieve us from the need to identify a clear clinical and histopathological picture. The prognosis of the disease, based on genetic investigations during pregnancy requires the critical approach based on human genetics laws. As soon as this method is expensive, the coordination of pediatricians with pediatric nephrologists and geneticists in order to

maximum targeted usage of the molecular diagnostics is required.

Practical recommendations

Example:

In a child with acute renal failure (ARF), hospital admission during the first 12 hours is essential to establish the level

of renal damage: prerenal, renal or postrenal. This requires an evaluation of the fractionated sodium excretion, type of haematuria, proteinuria and US of kidneys and urinary tract. If it proves difficult to diagnose the renal disease, it is vital to sample and freeze blood and urine samples

for later investigation by further methods. In case of first referral, it could be difficult to differentiate between ARF and CRF. CRF may be suspected in cases of short stature, hypertonic changes in fundus, osteopathy, decreased physical activity (tiredness) over a long period, anemia,

Table 17. Diagnostic algorithm in acute renal failure

Blood tests:
Basic tests:

- K, Na, Ca, Cl, P, urea, creatinine
- C-reactive protein, Alanine-amino-transferase, creatine kinase, protein
- CBC

In addition, if haemolytic-uremic syndrome is suspected:

- LDH and free haemoglobin
- Blood smear (fragmentocytes)

In addition, if acute GN is suspected:

- C3, C4, CH50 complement
- ANA, ANCA, anti-streptolysine, double-stranded DNA

Urine investigation: Osmolarity, creatinine, Na, K, albumin, α1-microglobulin, oxalate, hemoglobine, myoglobine, erythrocytes, leucocytes.

Differential diagnosis of ARF based on urine analyses

Prerenal	Renal
Osmolarity > 500 mmol/l	Osmolarity > 300 mmol/l
FE _{Na} < 1 *	FE _{Na} > 2*
α1-microglobulin refl	α1-microglobulin ↑

* $FE_{Na} = (U_{Na} \times P_{crea} / U_{crea} \times P_{Na}) \times 100$

Table 18. Diagnostic algorithm in proteinuria

Basic tests:

- Family history, drug therapy, preceeding diseases and co-morbidity
- Physical examination: oedema, ascites, exudate in pleural space, blood pressure
- Urinalyses: Dipsticks, quantitative determination of albumin, α1-microglobulin, potassium, sodium, amount of cells in µl of urine.
- Blood tests: Erythrocyte sedimentation rate, blood count, electrolytes, urea, creatinine, albumine, cholesterol, glucose, complement, anti-streptolysin O titer, cholinesterase
- Orthostatic test
- US of kidneys and urinary tract

Additional tests:

- Infections: Serologies for hepatitis
- Immunology: Ig, antibodies to double-stranded DNA, C3 nephritic factor etc.
- Coagulogramm

Special tests:

- Bx with light, immunohistochemical and electron microscopy of biopsy;
- Clearance for GFR, RPF and FF estimation
- Molecular genetics, for example, mutations of podocyte genes

Fig. 18. Diagnostic algorithm in acute renal failure

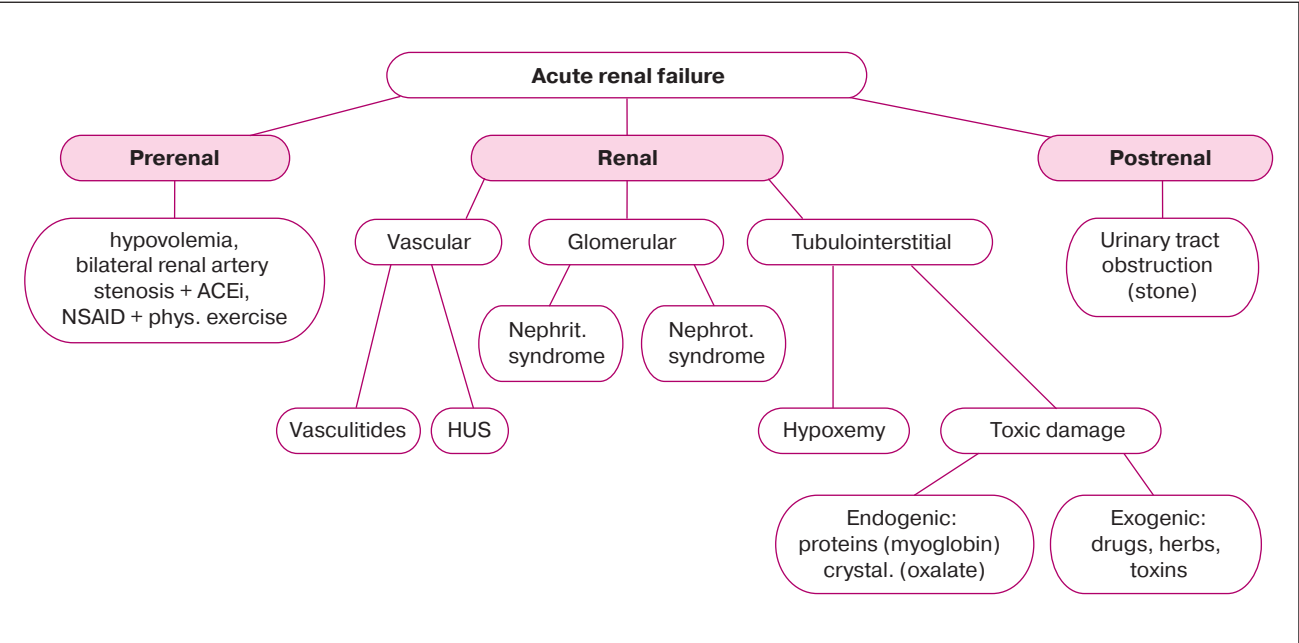


Fig. 19. Diagnostic algorithm in proteinuria

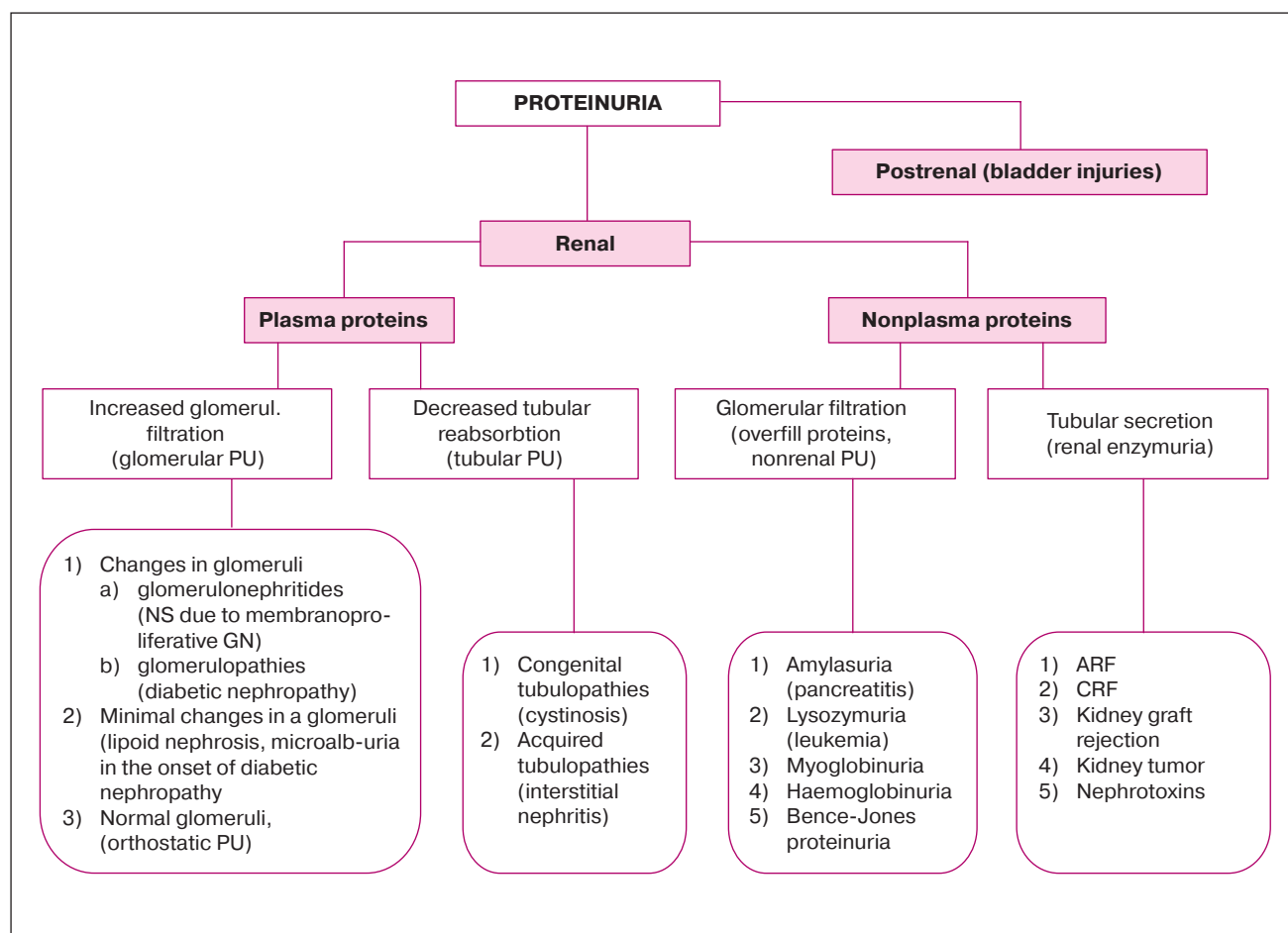


Table 19. Diagnostic algorithm in haematuria

Basic tests: - Family history, drug therapy, preceeding diseases and co-morbidity - Physical examination: Abdominal palpation, respiratory and genital tracts, ABP measurement - Urinanalysis: Quantitative and qualitative evaluation of the urine (casts, rarely three-glass test), calcium - Blood tests: Erythrocyte sedimentation rate, Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, PO_3^-, blood count + platelets, urea, creatinine, protein, aspartate aminotransferase, C3 complement, perhaps serum freezing for further investigations - US of kidneys and urinary tract Additional tests: - Blood tests: Uric acid, immunoglobulins, antinuclear factor etc. - Immunology: Ig, antibodies to double-stranded DNA, C3 nephritic factor etc. - Urine test for uric and oxalic acids, cystine - Consultations of otolaryngologist and ophtalmologist to exclude deafness and other disorders Special tests: - Cystoscopy in case of gross haematuria and suspected unilateral process, tumor, foreign body - Clearance for GFR, RPF and FF assessment - Bx in case suspected as glomerular disease
--

polyuria and weight loss. The diagnostic algorithms were developed for fast, targeted, rational and low-cost diagnostics of renal diseases. Diagnostic algorithms in cases of ARF are given in Table 17 and in Fig. 18, for proteinuria — in Table 18 and in Fig. 19, for haematuria — in Table 19 and in Fig. 20 and for leukocyturia — in Fig. 21. There has been steady progress in diagnostic approaches in pediatric nephrology for the last 20 years. Urinary dipsticks have proven to be informative in urinary screening. The methods of diagnostics of haematuria and proteinuria, identification of electrolytes in the blood serum and urine were simplified and standardised. Methods for the detection of serum creatinine and urea have been supplemented with detection of Cystatin C. Developed formulas and diagrams of blood serum and urine parameters allow us to understand the pathophysiological processes, underlying the renal disease. However, the formula-based estimation of the glomerular filtration rate is still a weak link in the diagnostics chain, while more accurate clearance evaluation methods are invasive, time-consuming and expensive, or related to radiation exposure. In recent years, indications for kidney biopsy have been narrowed, due to a wider use of the informative non-invasive diagnostical methods. Therapeutic drug

Fig. 20. Diagnostic algorithm in haematuria

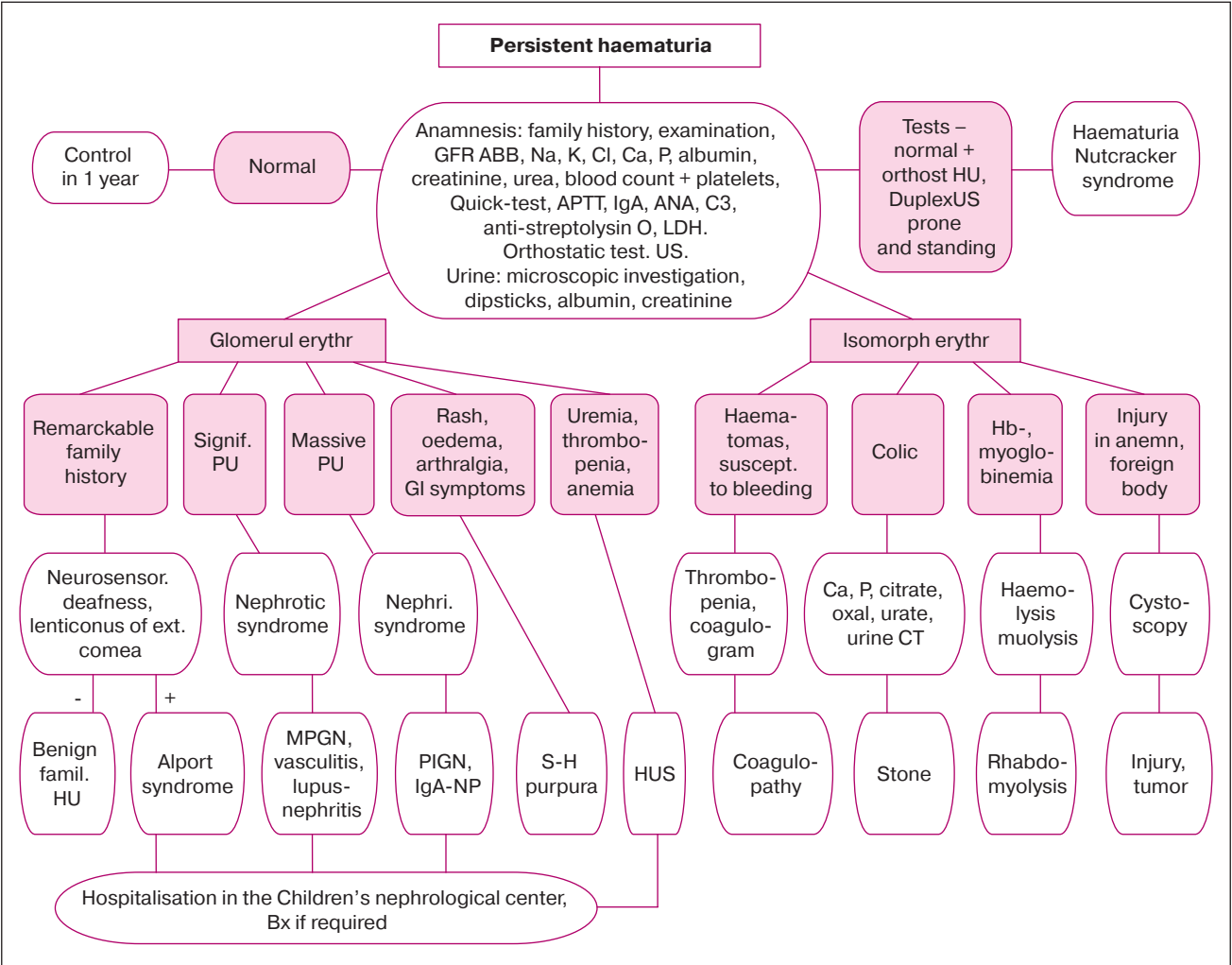
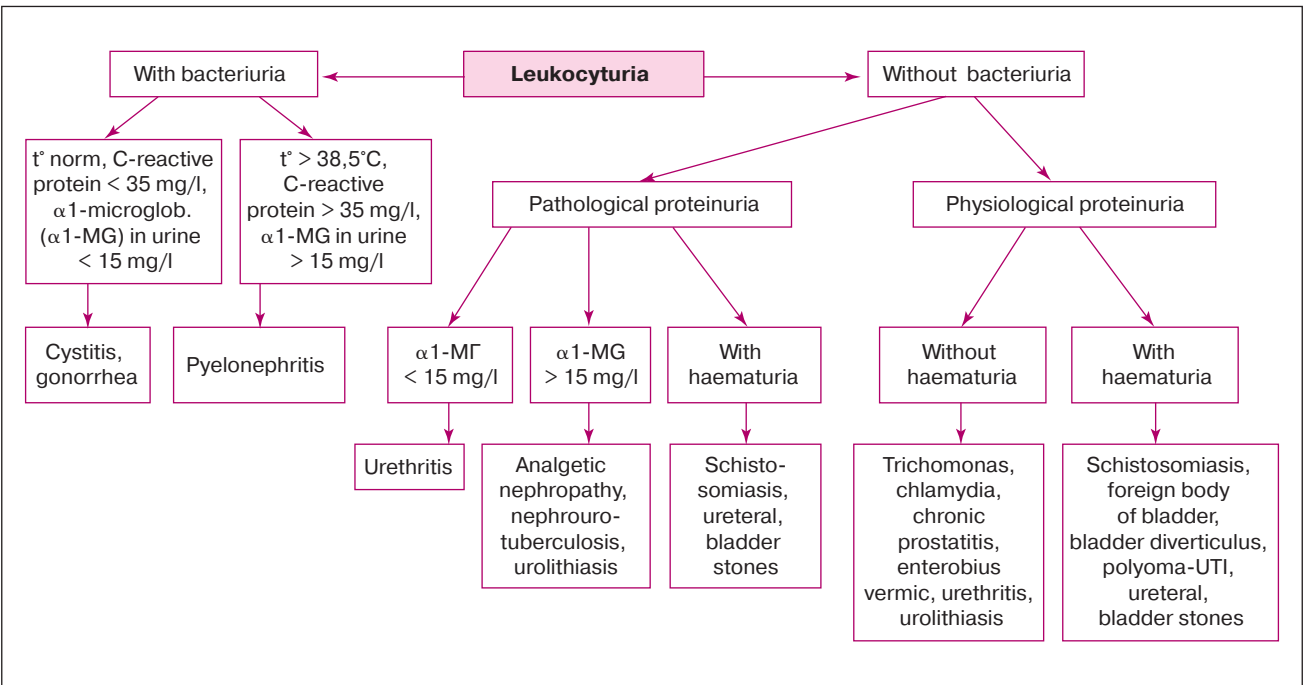


Fig. 21. Diagnostic algorithm in leukocyturia



monitoring protects patients from insufficient or excessive dosage of medication during immunosuppressive therapy or renal failure. Molecular and biological investigations, particularly, cytokine identification, are still in research and thus are unavailable for wider introduction. Molecular

genetic investigations allow for the detection of rare hereditary diseases but cannot replace a thorough clinical and pathophysiological examination. In the event of severe cases in nephrology, step-by-step diagnostics and algorithms simplify diagnostics.

REFERENCES

1. Sarnak M.J. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am. J. Kidney Dis.* (2000) 35 (Suppl. 1): S117–131.
2. Perico N., Codreanu I., Schieppatti A. and Remuzzi G. The future of renoprotection. *Kidney International* (2005) 68: S95–S101.
3. Campbell H., Duke T., Weber M. et al. Global initiatives for improving hospital care for children: State of art and future prospects. *Pediatrics* (2008) 121: 984–992.
4. Ehrich J.H.H., El Gendi A.A., Drukker A. et al. Demography of paediatric renal care in Europe: organisation and delivery. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 297–305.
5. Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J. Pediatr.* (1997) 130: 178–184.
6. Kaiser C., Bergel F., Doebling-Schwerdtfeger E. et al. Urine test strips: reliability of semi-quantitative findings under tropical conditions. *Pediatr Nephrol* (1992) 6: 145–148.
7. Matos V., van Melle G., Boulat O. et al. Urinary phosphate / creatinine, calcium / creatinine, and magnesium / creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J. Pediatr.* (1997) 131: 252–257.
8. Matos V., Werner D., Bardy D., Guignard J.P. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *Am. J. Kidney Dis.* (1999) 34: 1–6.
9. Ehrich J.H., Kirschstein M., Kehring N. et al. Proteinuria and enzymuria as leading symptoms of renal and extrarenal diseases in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd* (1993) 141: 59–69.
10. Ehrich J.H., Wurster U. Differentiation of proteinurias with electrophoresis. *Pediatr Nephrol* (1991) 5: 376–8.
11. Lun A., M. Suslovych, J. Drube, R. Ziebig, L. Pavicic, and J.H. Ehrich. Reliability of different expert systems for profiling

- proteinuria in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* (2008) 23: 285–90.
12. Lun A., Ivandic M., Priem F. et al. Evaluation of pediatric nephropathies by a computerized urine protein expert system. *Pediatr Nephrol* (1999) 13: 900–906.
13. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y. et al. Dual action of eutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol* (2007) 18: 407–413.
14. Drube J., Schiffer E., Mischak H. et al. Urinary proteome in children with renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2009) Epub ahead of print.
15. Achenbach J., Mengel M., Tossidou I. et al. Parietal epithelial cells in the urine as a marker of disease activity in glomerular diseases *Nephrol Dial Transplant*. (2008) 23: 3138–3145.
16. Brodehl J., Gellissen K., Weber H.P. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. *Clin Nephrol* (1982) 17: 163–171.
17. Filler G., Witt I., Priem F. et al. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin. Chem.* (1997) 43: 1077–1078.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* (2002); 39: S1–S266.
19. Filler G., Foster J., Acker A., Lepage N., Akbari A., Ehrich J.H.H. The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney International* (2005) 67: 2321–2324.
20. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev. Med.* (2006) 57: 119–137.
21. Pape L., Ehrich J.H., Offner G. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* (2004) 36 (Suppl. 2): 203–207.

Письмо в редакцию

Уважаемый профессор Баранов!

Пишу Вам, чтобы поблагодарить за приглашение быть членом Научного Комитета, а также и за возможность внести свой вклад в IV Европейский конгресс педиатров EUROPAEDIATRICS-2009 в качестве докладчика.

У меня нет никаких сомнений, что Конгресс прошел с большим успехом. Он останется для многих из нас незабываемым событием, и определенно большим

шагом для укрепления здоровья детей в разных странах.

Спасибо за Вашу превосходную инициативу и большую работу.

Надеюсь на продолжение контактов в будущем.

С наилучшими пожеланиями
профессор V. Usonis,
руководитель Университетского
центра педиатрии
(Вильнюс, Литва)

Уважаемый профессор Баранов!

Большое спасибо.

Это была честь для меня принять участие в IV Европейском конгрессе педиатров, который был отлично организован.

Я с нетерпением жду будущего сотрудничества.

С наилучшими пожеланиями,
Franco Chiarelli,
Президент Европейского общества
эндокринологов, Италия

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией разработки стандартов диагностики, лечения, диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-03-92

Статья поступила: 10.05.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

В статье приводятся данные относительно клинической эффективности и безопасности антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей. Единственным представителем данной группы, разрешенным к применению в России у детей, начиная с 6-летнего возраста, является монтелукаст. До конца лета 2009 года ожидается регистрация в России монтелукаста в дозе 4 мг, для применения у детей в возрасте от 2 лет. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют высокий профиль безопасности и могут применяться как альтернативная терапия первой линии при персистирующей астме.

Ключевые слова: антагонисты лейкотриеновых рецепторов, монтелукаст, бронхиальная астма, дети.

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы [1]. Она является одной из наиболее распространенных хронических болезней детского возраста во всем мире. Существуют доказательные данные об увеличении распространенности БА за последние 20 лет, особенно среди детей [2].

PRACTALL — документ, являющийся консенсусом педиатров мира по вопросам БА у детей, описывает болезнь как «повторяющиеся эпизоды обструкции дыхательных путей и симптомы нарастающей реактивности дыхательных путей на триггерные факторы, такие как физи-

ческая нагрузка, экспозиция к аллергенам и вирусные инфекции» [1, 3].

Основной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием. Достижение контроля над болезнью возможно у большинства детей на фоне применения адекватной базисной противовоспалительной терапии [2].

К средствам базисной (поддерживающей, противовоспалительной) терапии относятся лекарственные средства с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, кромоны, анти-IgE-препараты); длительно действующие бронходи-

Yu.G. Levina, L.S. Namazova-Baranova

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

Assessment of efficacy of leukotriene receptor antagonists in therapy of bronchial asthma in children

The article provides data regarding the clinical efficacy and safety of leukotriene receptor antagonists in treatment of bronchial asthma in children. The only representative of this group that is allowed in Russia for treatment of children over 6 years of age is Montelukast. Approval of new 4 mg dosage of Montelukast for children from 2 years of age is expected in Russia in July 2009. Leukotriene receptor antagonists have a high safety profile and can be used as an alternative first-line therapy for persistent asthma.

Key words: leukotriene receptor antagonists, montelukast, bronchial asthma, children.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}**
**для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**



**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}**

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспиринчувствительных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. **Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.** Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическим ринитом.** Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данных о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данных, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

лататоры (длительнодействующие β_2 -адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Все средства базисной противовоспалительной терапии назначаются на регулярной основе (принимаются ежедневно и длительно) [1].

Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность в настоящее время показана при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у детей всех возрастных групп [1].

На сегодняшний день для лечения бронхиальной астмы во многих странах уже зарегистрированы антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) — монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст. Широко применяется для лечения астмы и 5-липооксигеназный ингибитор zileuton. В России в настоящее время разрешены к применению зафирлукаст и монтелукаст.

Антилейкотриеновые препараты обеспечивают частичную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой в течение нескольких часов после приема. Добавление антилейкотриеновых препаратов к лечению в случае недостаточной эффективности низких доз ИГКС обеспечивает умеренное клиническое улучшение, в том числе статистически значимое уменьшение частоты обострений. У детей от 3 до 5 лет при невозможности достижения полного контроля при применении монотерапии ИГКС возможно добавление АЛР (монтелукаст 4 мг/сут в гранулах (с 2 лет) или жевательных таблетках). Клиническая эффективность терапии антилейкотриеновыми препаратами была показана у детей в возрасте старше 5 лет при всех степенях тяжести БА, однако обычно эти препараты по эффективности уступают ИГКС в низких дозах. Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст) можно использовать для усиления терапии у детей при среднетяжелой БА в тех случаях, когда заболевание недостаточно контролируется применением низких доз ИГКС. При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжелой и среднетяжелой БА отмечают умеренное улучшение функции легких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше). Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут применяться как альтернативная терапия первой линии при персистирующей астме. АЛР используются у больных, которые не могут и не хотят принимать ИГКС. Монтелукаст обладает бронхопротективным и противовоспалительным действием, снижает уровень NO во вдыхаемом воздухе у дошкольников с аллергической астмой. Возраст детей до 10 лет и высокий уровень лейкотриена в моче — предикторы высокой эффективности лечения АЛР. АЛР могут использоваться в сочетании с ИГКС [1, 3, 4].

Монтелукаст (Сингуляр, MSD) станет первым антагонистом лейкотриеновых рецепторов, разрешенным к применению в России у детей с 2 лет. Монтелукаст рекомендован к применению для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой у пациентов старше 15 лет. Кроме того, монтелукаст может применяться для купирования симптомов сезонного аллергического ринита у детей старше 2 лет и персистирующего аллергического ринита у пациентов старше 6 мес.

Монтелукаст (в России применение монтелукаста у детей младше 2 лет пока не зарегистрировано) ингибирует цистеинил-лейкотриеновые рецепторы эпителия дыхательных путей, благодаря чему одновременно обладает способностью ингибировать бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинил-лейкотриена LTD, у пациентов с бронхиальной астмой. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного

LTD. Использование монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг в день, принимаемых однократно, эффективность препарата не повышает. Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может усиливать действие β_2 -адреномиметиков. Для лечения бронхиальной астмы препарат применяется 1 раз в сутки вечером, что обеспечивает более высокие плазменные концентрации монтелукаста в ранние утренние часы, когда наблюдается наиболее высокое сопротивление дыхательных путей [5, 6].

Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет 1 таблетку, покрытую оболочкой, 10 мг в сутки. Дозировка для детей в возрасте 6–14 лет составляет 1 жевательную таблетку 5 мг в сутки. У детей от 2 до 5 лет применяются жевательные таблетки 4 мг (регистрация ожидается летом 2009 г.), детям от 6 мес до 2 лет показаны гранулы 4 мг (в России эта форма выпуска не зарегистрирована). С 1998 г. был проведен ряд рандомизированных двойных слепых исследований эффективности применения монтелукаста в виде монотерапии. Эти исследования включали: 48-недельное плацебоконтролируемое исследование у 549 детей в возрасте от 2 до 5 лет с легкой интермиттирующей астмой; 12-недельное плацебоконтролируемое исследование у 689 детей от 2 до 5 лет с легкой персистирующей астмой; 8-недельное плацебоконтролируемое исследование 138 пациентов с легкой персистирующей астмой в возрасте от 6 до 14 лет; сравнение эффективности монтелукаста и флутиказона в 12-месячном исследовании у 949 пациентов с легкой персистирующей астмой от 6 до 14 лет и 3 плацебоконтролируемых исследования у 123 детей с обострениями астмы на фоне физической нагрузки. По результатам этих исследований, где оценивались такие показатели, как функция легких и симптомы астмы, монтелукаст обеспечивал эффективный контроль над астмой у детей с легкой астмой от 2 до 14 лет [7].

Применение 5 мг монтелукаста у детей в возрасте от 6 до 14 лет с легкой персистирующей астмой приводило к достоверному повышению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 с) за 8 нед рандомизированного двойного слепого исследования. Кроме того, отмечалось значительное уменьшение симптомов астмы, частоты обострений и применения β_2 -агонистов короткого действия и улучшение качества жизни. Назначение монтелукаста в комбинации с ингаляциями будесонида (200 мкг) 2 раза в день приводило к более значительному повышению ОФВ₁ и к статистически более достоверному уменьшению частоты применения β_2 -агонистов по потребности, увеличению процента дней без обострений астмы в сравнении с применением будесонида + плацебо. Достоверного различия качества жизни у пациентов этих 2 групп выявлено не было. Данные рандомизированного неслепого 6-месячного исследования у детей в возрасте от 6 до 11 лет свидетельствуют о лучшей приверженности к терапии и удовлетворенности от терапии пациентов, получавших монтелукаст, в сравнении с пациентами, которые получали ингаляции кромогликата натрия или беклометазона [4].

В 5 рандомизированных двойных слепых исследованиях продолжительностью более 4 нед проводилось сравнение эффективности применения монтелукаста и ИГКС у детей школьного возраста. Мета-анализ результатов 2 основных показателей (ОФВ₁ и дни астмы с контролем) продемонстрировал преимущество ингаляций флутиказона в сравнении с применением монтелукаста. Оценка многих других клинических и пульмонологических характеристик также показала, что длительная базисная тера-

пия низкими дозами флутиказона более эффективна, чем применение монтелукаста у детей с легкой и среднетяжелой персистирующей астмой. Более выраженный ответ на терапию флутиказоном в сравнении с монтелукастом наблюдался у пациентов с более тяжелым течением заболевания или маркерами аллергического воспаления. Большая эффективность монтелукаста в сравнении с флутиказоном отмечалась приблизительно у четверти пациентов. При невозможности достижения адекватного контроля над болезнью на фоне монотерапии монтелукастом в течение 4–6 нед лечение следует прервать и назначить терапию ИГКС [8].

АЛР уменьшают симптомы вирусиндуцированной интермиттирующей астмы у детей 2–5 лет, снижают количество обострений, но не уменьшают частоту госпитализаций, использования преднизолона, продолжительность обострений или дней без симптомов астмы [9]. Длительная терапия монтелукастом была признана эффективной в плацебоконтролируемых исследованиях у детей с астмой старше 2 лет [8]. В 3-месячном исследовании у детей в возрасте от 2 до 5 лет с персистирующей астмой терапия монтелукастом привела к уменьшению количества симптомов и потребности в применении β_2 -агонистов на 6%. Процент пациентов с обострениями астмы значительно не снизился, однако потребность в курсах преднизолона значительно уменьшилась с 28 до 19% пациентов [10]. Монтелукаст также снижал гиперреактивность дыхательных путей и гипервентиляцию при вдыхании сухого холодного воздуха [11].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 42 детей в возрасте от 2 до 5 лет добавление монтелукаста к обычной противоастматической терапии приводило к уменьшению числа дней с ухудшением симптомов астмы у мальчиков, но не у девочек; количество дней с симптомами астмы в этих 2 группах было 7,8 и 3,5% соответственно [12]. Однако роль АЛР в качестве дополнительной терапии у детей младше 5 лет, чья астма недостаточно контролируется на фоне применения ИГКС, специально не оценивалась [13]. Есть некоторые доказательства, что АЛР могут быть эффективны у детей

младше 2 лет [1]. Была оценена безопасность монтелукаста у 175 детей в возрасте с 6 до 23 мес. Профиль безопасности монтелукаста оценивался в 6-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании и был сравним с профилем безопасности у взрослых и детей в возрасте от 2 до 14 лет. Монтелукаст назначался 1 раз в сутки на ночь и хорошо переносился.

Нежелательные явления при применении АЛР редки и в основном проявляются головной болью, диспептическими явлениями, очень редко — зудом кожи и гриппоподобным синдромом [1]. 2751 пациент в возрасте от 6 мес до 14 лет с персистирующей астмой, вирусиндуцированной интермиттирующей астмой и аллергическим ринитом был включен в 7 рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых регистрационных и пострегистрационных исследований и в 3 активноконтролируемых открытых исследования, проводимых Исследовательской лабораторией Merck с 1999 по 2004 г. Во всех этих исследованиях монтелукаст хорошо переносился. Клинические и лабораторные нежелательные явления были легкими и транзиторными. Клинический и лабораторный профиль безопасности был сравним с плацебо. Профиль безопасности монтелукаста не изменялся при длительном исследовании [14]. Таким образом, АЛР являются эффективными препаратами и альтернативой ИГКС для лечения легкой интермиттирующей и персистирующей бронхиальной астмы у детей, однако уступают по эффективности ИГКС и не могут назначаться в качестве монотерапии при более тяжелых формах заболевания. Таблетированная форма монтелукаста, а также возможность однократного приема в сутки позволяют эффективно применять этот препарат у детей и достичь хорошего комплаенса, особенно при стероидофобии родителей пациентов. Наличие такой альтернативы важно для пациента и врача, учитывая что в последних рекомендациях GINA для детей 5 лет и младше кромоны уже не предлагаются для лечения легкой астмы вследствие недостаточной их эффективности. АЛР обладают достаточно хорошим профилем безопасности и минимальными побочными эффектами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М., 2008–2009. — С. 92–158.
2. GINA. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2008.
3. Bacharier L.B. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. — 2008. — V. 65. — P. 5–34.
4. Muijsers R.B., Noble S. Spotlight on montelukast in asthma in children 2–14 years of age // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — V. 1. — P. 225–228.
5. Алиева Н.Г., Омеляновский В.В., Пронина С.А. Применение антагонистов лейкотриенов для лечения бронхиальной астмы // *Фарматека*. — 2002. — № 4.
6. Lu S., Reiss T.F. The dose selection of montelukast sodium (MK-0476) // *Eur. Resp. Rev.* — 1998. — V. 8. — P. 361–365.
7. Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma // *Clin. Ther.* — 2008. — V. 30. — P. 1026–1035.
8. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — V. 167. — P. 737–738.
9. Hakim F., Vilozni D., Adler A. et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children // *Chest*. — 2007. — V. 131. — P. 180–186.
10. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 48.
11. Bisgaard H., Nielsen K.G. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 162. — P. 187–190.
12. Johnston N.W., Mandhane P.J., Dai J. et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy // *Pediatrics*. — 2007. — V. 120. — P. 702–712.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. — 2009. Available at www.ginasthma.org.
14. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr. Pulmonol.* — 2009. — V. 44. — P. 568–579.

Д.Ю. Овсянников

Российский университет дружбы народов, Москва

Бронхолегочная дисплазия — фактор риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: 8 (499) 154-44-59

Статья поступила: 22.04.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

88

Бронхолегочная дисплазия, первоначально описанная как ятрогения у глубоконедоношенных детей, длительно находившихся на искусственной вентиляции легких, в настоящее время рассматривается в качестве хронического заболевания легких у детей. Начинаясь в неонатальном периоде, бронхолегочная дисплазия в старшем возрасте характеризуется персистирующими респираторными симптомами, повторными госпитализациями в связи с нарастанием бронхообструктивного синдрома, основным этиологическим фактором которого является респираторно-синцитиальный вирус. В обзоре на основании современных данных литературы и результатов собственных исследований представлены сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и патоморфологии, клинике и диагностике бронхолегочной дисплазии и вкладе респираторно-синцитиального вируса в развитие ее обострений. Приведена современная классификация заболевания. Подходы к терапии и профилактике охарактеризованы с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, респираторно-синцитиальный вирус.

Недоношенность — одна из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, которая связана с высокой смертностью преждевременно родившихся детей, их инвалидизацией в последующем. Среди патологических состояний

у недоношенных детей особое место занимают респираторные расстройства, требующие проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Грозным осложнением данной терапии является бронхолегочная дисплазия (БЛД).

D.Yu. Ovsyannikov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Bronchopulmonary dysplasia is a risk factor in the respiratory syncytial virus infection in children

Bronchopulmonary dysplasia, originally described as iatrogeny in extreme premature infants who had long-term artificial pulmonary ventilation, is currently viewed as a chronic lung disease in children. With the onset in the neonatal period, at an older age bronchopulmonary dysplasia is characterized by persisting respiratory symptoms, hospital readmissions due to an intensifying broncho-obstructive syndrome, the related etiological factor of which is respiratory syncytial virus. The review using evidence from current professional sources provides information about epidemiology, etiology, pathogenesis and pathomorphology, the clinical picture and diagnostics of bronchopulmonary dysplasia and contribution of respiratory syncytial virus to disease exacerbation. The up-to-date classification of disease is provided. Approaches to therapy and prevention are characterized from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, respiratory syncytial virus, children.

Терминология и классификация

Первое определение и классификация БЛД были даны в декабре 1967 г. молодым врачом Стенфордского университета W.H. Northway и его коллегами в оригинальном исследовании, представлявшем собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших респираторный дистресс-синдром и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 ч и более. Наблюдавшиеся дети имели средний гестационный возраст 32 недели и среднюю массу тела при рождении 2200 г. На основании этих данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового заболевания легких — БЛД, развитие которого он связывал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80–100% кислорода [1]. Тогда же, на основании установленной корреляции морфологических и рентгенографических изменений, была представлена стадийность развития заболевания, подтверждающаяся современными исследованиями [2] (табл. 1).

В дальнейшем происходило усовершенствование диагностических критериев БЛД как за рубежом, так и в нашей стране. В декабре 2008 г. в Екатеринбурге на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания было дано новое определение БЛД, отражающее современные представления о заболевании, а также представлены критерии диагноза и классификация [3]. Согласно новому определению, БЛД (код в МКБ X P27.1) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, глубоконедоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода на 28 суток жизни и /или старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка. Критерии диагностики БЛД подразделяются на клинические и рентгенологические.

Клинические критерии включают в себя следующие: ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure, NCPAP); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развиваю-

щаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP). Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Синонимами термина «БЛД» является «хроническое заболевание легких недоношенных». Вместе с тем, использование именно термина «БЛД» рекомендуется экспертами Российского респираторного общества, Американского торакального общества как более подходящее для описания неонатального легочного процесса по сравнению с термином «хроническое заболевание легких недоношенных» [3, 4].

Согласно принятой классификации, БЛД подразделяется по форме, тяжести и периоду болезни (обострение и ремиссия) [3]. По форме различают БЛД доношенных, БЛД недоношенных (классическую и новую формы). **Классическая форма** развивается у недоношенных детей, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома, имели место «жесткие» режимы ИВЛ. Рентгенологически характерны: вздутие легких, фиброз, буллы. **Новая форма** развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 нед, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома, а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия. БЛД доношенных развивается и у детей, рожденных в срок, и клинически и рентгенологически сходна с классической формой БЛД недоношенных. По тяжести БЛД подразделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл. 2).

К осложнениям БЛД относятся хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия. Диагноз «Бронхолегочная дисплазия» правомерен в качестве самостоятельного только у детей до 3-летнего возраста. В более старшем возрасте БЛД указывается лишь как заболевание, имевшее место в анамнезе.

Пример формулировки диагноза: «Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, неполная ремиссия, хроническая дыхательная недостаточность».

Эпидемиология

Данные о частоте БЛД значительно отличаются в разных странах мира и в разных центрах. На показатель заболеваемости влияют используемые критерии диагноза, показатель смертности недоношенных новорожденных, исследуемая популяция, уровень технического оснаще-

Таблица 1. Стадии бронхолегочной дисплазии (по Northway W.H. и соавт. (1967), Cherukupalli K. и соавт. (1996) [1, 2])

Стадия	Возраст	Морфология	Рентгенографические изменения
I	2–3 день	Респираторный дистресс-синдром, острое повреждение легкого	Нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4–10 день	Экссудативный бронхиолит, интерстициальный отек	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени
III	10–20 день	Пролиферативный бронхиолит	Мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»), мигрирующие ателектазы
IV	21–28 день	Облитерирующий бронхиолит, фиброз	Эмфизема, линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления

Таблица 2. Критерии тяжести бронхолегочной дисплазии [3]

Степень	Критерии тяжести		
	Анамнестические*	Клинические	Рентгенологические
Легкая	Дыхание комнатным воздухом	Симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении ОРИ	Вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не более 15,5)
Среднетяжелая	Потребность в кислороде менее 30%	Симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРИ, одышка при физической нагрузке	Вздутие грудной клетки имеется (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер от 15,5 до 17), локально — фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза
Тяжелая	Потребность в кислороде более 30% и/или ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСПАР)	Симптомы бронхиальной обструкции выражены вне обострения, одышка в покое	Вздутие грудной клетки выражено (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер 17 и более), буллы, множественные участки пневмосклероза

Примечание.

* — уточняется состояние кислородозависимости в 36 нед постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 нед гестации) или в 56 дней гестации (у детей, рожденных после 32 нед гестации) или при выписке.

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИ — острая респираторная инфекция.

ния и интенсивность работы стационара. В среднем, по данным разных центров, БЛД развивается у 30% новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ [5, 6]. В США ежегодно регистрируется около 10 000–12 000 новых случаев заболевания, и БЛД по распространенности считается вторым после бронхиальной астмы хроническим заболеванием легких у детей [7]. По данным, полученным в Германии, из 8059 недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед, после 28 дня жизни 29% получили дополнительный кислород [8]. В Великобритании, среди детей с гестационным возрастом менее 26 нед, родившихся в 1994 г., в 50% случаев сохранялась зависимость от кислорода до момента предполагаемых родов, и среди этих детей — 16% нуждались в кислороде до 1 года [9]. По данным исследования, проведенного в Японии, включавшего 2145 детей с очень низкой массой тела, рожденных в 2003 г. и наблюдавшихся в 37 перинатальных центрах, из которых 56% пациентов потребовалось интубация и ИВЛ после рождения, а 90% — кислородотерапия, БЛД наблюдалась у 28–33% детей [10]. Данные о частоте БЛД в целом по Российской Федерации в настоящее время отсутствуют; имеющиеся сведения касаются частоты заболевания в различных регионах и отдельных центрах среди разных популяций детей. По данным А. В. Богдановой, в Санкт-Петербурге этот показатель составляет 10% среди детей, родившихся с весом менее 1500 г и находившихся на ИВЛ [11]. Сопоставимую частоту продемонстрировало эпидемиологическое исследование стационарной заболеваемости 324 глубоко недоношенных детей (с массой тела при рождении менее 1500 г) 1999–2001 гг. рождения, проведенное в г. Москве. Частота сочетания заболеваний (синдром дыхательных расстройств + хроническое заболевание легких) у детей данной выборки составила от 10,2 до 15,5% (в разные годы) [12]. По данным Омского перинатального центра, БЛД развилась у 26,2% детей из 665 пациентов отделения реанимации новорожденных за пятилетний период (1997–2001 гг.) [13]. Исследование Л. А. Федоровой (Санкт-Петербург, 2000–2002 гг.) анализировало частоту БЛД у 111 детей с очень низкой массой тела при рождении

и сроком гестации менее 32 нед. Частота БЛД в целом в данной группе составила 19%, при этом максимальная частота отмечена у детей, рожденных на 23–26 нед (29,6%), минимальная — у детей со сроком гестации 31–32 нед (10%) [14]. Результаты катамнестического наблюдения за недоношенными детьми в других регионах РФ демонстрируют низкую частоту выявления БЛД: 2,3% из 87 детей с экстремально низкой массой тела (Иваново, 1993–2004 гг.), 15% из 30 детей с экстремально низкой массой тела (Астрахань) [15, 16].

Как видно из представленных данных, в целом показатели частоты диагностики БЛД за рубежом существенно превышают отечественные показатели, что можно связать с гиподиагностикой БЛД в нашей стране; это подтверждают и результаты нашего исследования. Частота поздней диагностики БЛД (после неонатального периода) в 2000–2002 гг. составляла 30% [17]. Результаты нашего исследования с использованием современных критериев диагностики установили, что среди детей с экстремально низкой массой тела при рождении частота БЛД составляет 47%, а среди детей с очень низкой массой тела — 41% [18].

Этиология

В современных условиях отмечается эволюция этиологии БЛД у детей. Если первоначально заболевание в виде постнатального воспаления и фиброза рассматривалось как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие новорожденного, то в настоящее время считают, что недоношенность, хориоамнионит и постнатальное недоразвитие легких играют большую роль в развитии БЛД [1, 4].

БЛД является мультифакториальным заболеванием. Факторами риска развития БЛД являются:

- незрелость легких, дефицит сурфактанта и антиоксидантов у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, гестационным возрастом менее 30 недель;
- ИВЛ более 3 дней с высокой фракционной концентрацией кислорода (FiO_2) во вдыхаемой смеси (более

50%) и пиковым давлением вдоха (PIP) более 30 см вод. ст. («жесткие режимы»);

- хориоамнионит у матери, колонизация и инфекция респираторного тракта недоношенных новорожденных, вызванная *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирусом, врожденная или вентилятор-ассоциированная пневмония, сепсис;
- синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема легких);
- отек легких в результате избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, гемодинамически значимого функционирующего открытого артериального протока;
- недостаточная энергетическая ценность питания и повышенная энергетическая потребность у детей, находящихся на ИВЛ, низкие темпы роста;
- бронхиальная астма (БА) в семейном анамнезе, мужской пол, дисплазия соединительной ткани, врожденные пороки развития легких;
- дисфункция в системе эластаза/антипротеаза в поврежденной легочной ткани;
- хронический гастроэзофагальный рефлюкс с эпизодами аспирации;
- гиповитаминозы А, Е, С, дефицит селена, серосодержащих аминокислот [4, 7, 14, 19–21].

Патогенез и патоморфология

В связи с совершенствованием техники вентиляции недоношенных детей и выживанием недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой (до 1000 г) массой тела, малым гестационным возрастом, БЛД в настоящее время рассматривается как группа заболеваний с различной патофизиологией. Выделяют классическую («старую») и «новую» БЛД. Последняя развивается у детей с очень низкой массой тела при рождении, гестационным возрастом менее 32 нед, не обязательно находившихся на «жестких» режимах вентиляции или вообще на ИВЛ, в том числе после применения сурфактанта [4, 7, 19, 21]. В основе классической БЛД, описанной W.H. Northway, лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе [1, 2]. На основании морфологических данных W.H. Northway выделил 4 стадии развития БЛД (табл. 1). В первые три дня жизни (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром новорожденных. В течение последующих дней первой недели жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развивается отек интерстиция, наблюдается некроз бронхиол, сквамозная метаплазия мерцательного эпителия, гипертрофия гладкой мускулатуры, отмечается инициальный септальный фиброз. На 2–3 неделе (III стадия) увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов. Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхолиту, бронхиолэкстазам, гладкомышечной гипертрофии стенки бронхов, сосудов. Последнее является причиной развития легочной гипертензии и легочного сердца. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV стадия) [1, 2]. Макроскопически чередование участков эмфиземы и фиброателектазов создает картину «булыжной мостовой» (рис. 1).

Первичное (респираторные расстройства) и ятрогенное (баротравма, высокие концентрации кислорода) повреждение легких при БЛД сочетается с аутоальтерацией легочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции, которая сопровождается повы-

Рис. 1. Макроскопический препарат легких ребенка с бронхолегочной дисплазией. Картина «булыжной мостовой»



шением уровня свободных радикалов кислорода, воспалительных медиаторов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , 6 и 8, фактора некроза опухолей α) в бронхоальвеолярном лаваже у детей с БЛД [4, 7, 22, 23]. Гиперцитокинемия усугубляет развитие гипотрофии у детей с БЛД, лежит в основе специфической анемии, отличной от анемии недоношенных [23, 24].

«Новая» БЛД представляет собой паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Альвеолярная стадия развития легких продолжается примерно от 36 недели гестации до 18 мес постнатальной жизни. В основе альвеоляризации лежит появление септальных гребней в саккулах (мешочках). Дети с «новой» БЛД рождаются до сроков начала этого процесса. Кроме того, факторами, ингибирующими альвеоляризацию, являются волюмо- и баротравма, кислород (гипероксия или гипоксия), цитокины, пре- и постнатальная инфекция, неадекватное питание, кортикостероиды. В отличие от классической БЛД, при которой ацинус перерастянут или атрофирован, при «новой» БЛД определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, фиброз выражен минимально [1, 6, 15]. Отличия морфологии «классической» и «новой» формы БЛД представлены в табл. 3.

Таким образом, морфологическая картина БЛД характеризуется альтерацией, воспалением и фиброзом, которые сочетаются с нарушением развития основных компартментов дыхательной системы — бронхов, альвеол и сосудов (рис. 2).

Клиника и диагностика

У больных с классической формой БЛД в анамнезе имеются указания на проведение ИВЛ с «жесткими режимами». Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10 дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу респираторного дистресс-синдрома, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния [7, 9, 11, 14]. У некоторых пациентов регистрируется атипичное течение заболевания, более легкое, чем у детей с классической БЛД. Эта группа состоит из младенцев, которые родились более зрелыми и с большей массой тела по сравнению с детьми с классической формой БЛД, которые либо вообще не имеют поражения легких, либо имеют минимальное

Таблица 3. Морфология различных форм бронхолегочной дисплазии (БЛД) [25]

Пресурфактантная («старая БЛД»)	Постсурфактантная («новая БЛД»)
Чередование аталектазов с участками гиперинфляции Тяжелые повреждения респираторного эпителия (напр., гиперплазия, сквамозная метаплазия) Выраженная гладкомышечная гиперплазия дыхательных путей Выраженная диффузная фибропролиферация Гипертензивное ремоделирование легочных артерий Снижение альвеоляризации и дыхательной поверхности	Меньшая региональная гетерогенность болезни легких Редкое повреждение респираторного эпителия Легкое утолщение гладкой мускулатуры дыхательных путей Редкие фибропластические изменения Число артерий уменьшено (дисморфизм) Меньшее число, больший размер, «упрощение» альвеол

Рис. 2. Патогенез БЛД



их повреждение, обходятся после разрешения респираторного дистресс-синдрома в течение нескольких суток без дополнительного кислорода и становятся кислородозависимыми позднее [26]. Вместе с тем, ИВЛ — не обязательное условие для развития заболевания, его «новая» форма может развиваться у детей, которым проводилась респираторная терапия с помощью NCPAP, у которых не было респираторного дистресс-синдрома [8, 19]. Специфических клинических проявлений БЛД нет. Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей, зависимых от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Кожные покровы обычно бледные, с цианотичным оттенком, после системного введения глюкокортикостероидов

возможно развитие кушингоидного синдрома (рис. 3). Грудная клетка эмфизематозно вздута, выявляются тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, затрудненным удлинением выдохом; коробочный перкуторный звук или притупление перкуторного звука; аускультативно — ослабление дыхания, крепитация, проводные, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, возможен стрidor. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. Эта зависимость от кислорода и ИВЛ может проявляться по-разному. В легких случаях можно наблюдать лишь невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 нед, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых — на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гипер-

Рис. 3. Синдром Кушинга у кислородозависимого ребенка с тяжелой БЛД в результате профилактики дексаметазоном



отеки [9, 11, 14]. Клиническая картина «новой» формы БЛД характеризуется сравнительно редким возникновением бронхообструктивного синдрома [27]. Рентгенологические признаки были предложены в качестве критериев и определения стадии БЛД уже при первом описании заболевания W. H. Northway (1967) (табл. 1, рис. 4). Изменение тяжести БЛД и патоморфоз заболе-

вания с момента первоначального описания не могли не отразиться и на его рентгенографической картине. В настоящее время БЛД — следствие по классическим стадиям от I к IV по W. H. Northway и корреляция рентгенологических изменений с данными аутопсии наблюдается только у 40% больных. Более чем у половины детей с БЛД рентгенологические изменения отстают от морфологической стадии, то есть на рентгенограммах процесс выглядит более оптимистично. Рентгенологические изменения у детей с «новой» БЛД представлены в тяжелых случаях повышенной воздушностью и неомогенностью легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, распространяющимися к периферии, и лишь равномерным затемнением («затуманенностью») в легких случаях [27] (рис. 5).

Рентгенологические изменения у детей с БЛД часто накладываются на явления интерстициальной эмфиземы легких, постепенно сливаясь с одним из двух типов изменений, которые являются прогностически значимыми в первые 28 дней жизни: I тип — гомогенное затемнение без грубой сетчатости, II тип — грубая сетчатость и линейные уплотнения с мелкими полупрозрачными кистами. I тип считается прогностически более благоприятным [28].

A. Greenough предложила простую систему для рентгенографической оценки БЛД (табл. 4). Использование данной системы позволило дифференцировать детей, зависимых и независимых от кислорода в 36 нед постконцептуального возраста [29].

Рис. 4. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с «классической» формой БЛД: гиперинфляция, деформация сосудистого рисунка, летнообразные уплотнения, мелкоочаговые просветления, 24 сутки жизни, БЛД III–IV стадия

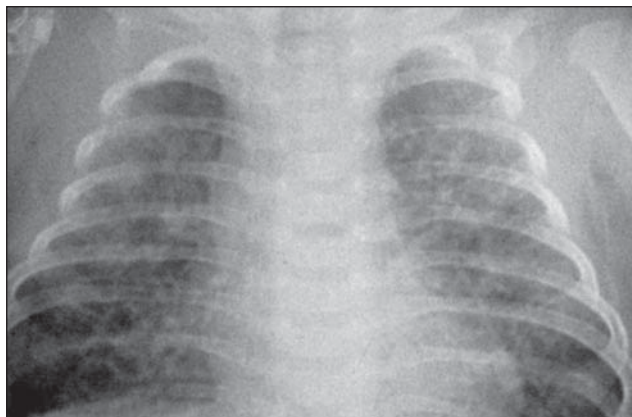


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с «новой» формой БЛД: легочная ткань не вздута, «диффузная неотчетливость», нет участков уплотнения (фиброза), локального повышения прозрачности, 50 сутки жизни



Таблица 4. Рентгенологическая шкала оценки бронхолегочной дисплазии [29]

Стадия	0	1	2	3	4
Вздутие*	< 14	14–16	> 16	–	–
Фиброз/интерстициальные изменения**	Нет	1 зона	2 зоны	3 зоны	4 зоны
Кистозные элементы***	Нет	Маленькие	Множественные/большие	–	–

Примечание.

* — число задних отрезков ребер выше диафрагмы билатерально; ** — фокальные области линейной или узловой плотности в пределах зоны (1/2 легкого с каждой стороны); *** — прозрачные интрапаренхиматозные поражения с четким контуром.

Естественное течение болезни

Согласно позиции как отечественных, так и зарубежных исследователей, БЛД представляет собой вариант хронического обструктивного заболевания легких у детей [4, 11, 14]. Цитоморфологические исследования бронхоальвеолярных смывов пациентов с БЛД продемонстрировали, что в течение 2–7 лет у больных сохраняются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия [11].

Динамические исследования показали, что у детей с БЛД легочная функция постепенно улучшается с возрастом, но повышенная резистентность дыхательных путей сохраняется не менее трех лет, и в возрасте 7–10 лет выявляется высокая частота бронхиальной гиперреактивности в ответ на ингаляцию гистамина и метахолина. С наибольшей частотой нарушения респираторной функции регистрируются у детей с БЛД в возрасте до 2 лет. Существует большое число исследований респираторной функции у детей 5–18 лет с диагностированной БЛД в неонатальном периоде, демонстрирующих следующие изменения: снижение пиковой скорости выдоха, экспираторных объемов, диффузионной способности легких, повышение бронхиального сопротивления, бронхиальной гиперреактивности, остаточного объема легких [4, 7, 21, 30–32]. Мета-анализ 18 исследований ФВД у детей и подростков 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших «классической» формой БЛД в 1990-е годы, установил, что во всех, кроме двух исследований, показатель ОФВ₁ был значительно ниже у детей с БЛД по сравнению со здоровыми сверстниками. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель ОФВ₁ составил менее 80%, что позволяет отнести детей с БЛД к группе риска хронической обструктивной болезни легких во взрослом состоянии [32]. Также длительно, до 3–18 лет персистируют рентгенографические изменения [11, 31].

После неонатального и ближайшего к нему периода, дальнейшее клиническое течение БЛД волнообразное, зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6–12 месяцев, но у части больных нарушения сохраняются длительно. Стойкое тахипноэ, периодический стрidor, повторные пневмонии встречаются на первом году значительно чаще, чем на втором. Тяжелая БЛД характеризуется хронической дыхательной недостаточностью, в ряде случаев, требующей домашней кислородотерапии [4, 11, 30]. По данным разных исследователей, дети с БЛД до 7–10 лет, особенно до 5–6 лет, склонны к более частому возникновению персистирующих симптомов и заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом. Легочные

инфекции (бронхиты, бронхолиты, пневмонии, в том числе аспирационные) носят рецидивирующий характер, являясь причиной обострений болезни, повторных госпитализаций и нередко непосредственной причиной смерти детей с БЛД [31]. По нашим данным у 2/3 детей первых лет жизни с «классической» БЛД регистрировались симптомы хронической дыхательной недостаточности, 75% переносили обострения, в т.ч. половина из них — повторные [17].

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с БЛД

Ведущим этиологическим фактором бронхолитов у детей с БЛД, рассматриваемых в качестве обострений в связи с хроническим характером болезни и персистенцией воспаления респираторного тракта, является респираторный синцитиальный вирус (RSV) [3, 11]. Этому получены эпидемиологические и клинические подтверждения.

J. R. Groothuis с коллегами (1988) в течение 4 мес наблюдали 30 детей в возрасте до 2 лет с БЛД. За период исследования у 27 были зарегистрированы острые респираторные инфекции, из них у 16 возбудителем был RSV. 11 детей из 16 потребовали госпитализации: у 5 в анамнезе были RSV-инфекции, 2 детей потребовали ИВЛ [33]. В качестве причин отнесения БЛД к факторам риска тяжелого течения RSV-инфекции рассматриваются сниженный легочный резерв, бронхиальная гиперреактивность, свойственные детям с БЛД, а также усугубление при инфицировании RSV морфологических изменений, характерных для БЛД, усиление имеющейся хронической необратимой бронхиальной обструкции за счет отека и заполнения бронхов и бронхиол некротическими массами [34–37]. Этим определяются более высокие показатели госпитализаций и летальности при RSV-инфекции у детей с БЛД по сравнению с детьми, не имеющими данного хронического заболевания легких.

T. G. Boyce с коллегами в рамках продленного (1989–1993 гг.) исследования, включавшего детей в возрасте до 3 лет, проанализировали сравнительную частоту госпитализаций по поводу RSV-инфекции у детей с БЛД и детей с отсутствием факторов риска тяжелого течения RSV-инфекции, к которым также относили недоношенность и врожденные пороки сердца (данные пациенты составляли отдельные группы) [38]. Частота госпитализаций на 100 детей с БЛД и доношенных без БЛД и врожденного порока сердца в зависимости от возраста представлена в табл. 5. Как можно видеть из табл. 5, частота госпитализаций детей с БЛД по поводу RSV-инфекции значительно превышала таковую по сравнению с группой детей низкого риска, оставаясь высокой первые два года жизни.

L. Navas с коллегами в рамках ретроспективного мультицентрового исследования проанализировали течение

Таблица 5. Частота госпитализаций детей по поводу RSV-инфекции в зависимости от возраста [38]

Возраст, мес	Доношенные дети без БЛД и ВПС, %	Дети с БЛД, %
0–6	4,4	56,2
6–12	1,5	21,4
12–24	0,4	7,3
24–36	0,1	1,3

Примечание.

БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца.

и исходы RSV-бронхиолитов у 200 детей с БЛД, госпитализированных в период с 1988 по 1991 гг. в Канаде [39]. Среди детей с БЛД 80% нуждались в респираторной поддержке и требовали оксигенации, 32% были госпитализированы в отделения интенсивной терапии, 17% детей проводилась ИВЛ. Летальность в группе детей с БЛД составила 3,5%, в то время как среди детей, имевших такие предикторы тяжелого течения бронхиолита, как иммунодефицит, недоношенность, возраст до 6 недель, гипоксия, не погиб ни один ребенок. Таким образом, БЛД является независимым фактором риска летального исхода у детей с RSV-инфекцией.

Исходы и прогноз

Сложность долгосрочного прогноза у детей с БЛД в целом определяется тем, что больные, у которых данная патология была выделена в самостоятельную нозологическую форму, к настоящему времени достигли второго-третьего десятилетия жизни. Подтверждением данного положения является существующая неопределенность исходов БЛД у детей. Обобщая современные сведения о катамнезе детей с БЛД можно выделить следующие варианты исходов при данном заболевании: 1) клиническое выздоровление; 2) облитерирующий бронхиолит; 3) интерстициальный пневмонит грудного ребенка; 4) хроническое заболевание легких (детей и молодых взрослых), аналогом которого в отечественной пульмонологии может являться хронический бронхит; 5) эмфизема легких [4, 7, 11, 40, 41].

Дискуссионным является вопрос об отношении БЛД и бронхиальной астмы. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту БА в семейном анамнезе у детей, развивших БЛД [7, 14, 25]. Н. П. Шабалов (2004) описывает наблюдение одновременного возникновения приступа БА у отца ребенка с обострением БЛД у ребенка [14]. И. И. Балаболкин (2003) относит БЛД к факторам значительного риска возникновения бронхиальной астмы у детей [42]. Действительно, наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска по развитию БА. С другой стороны, БЛД включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на БА [43]. Отличны морфология и патогенез данных заболеваний, дети с БЛД имеют необратимую бронхиальную обструкцию, что подтверждается пробами с бронхолитиками [4, 32]. В целом, в настоящее время считается доказанной нозологическая самостоятельность БЛД и, несмотря на наличие некоторого сходства БЛД с тяжелой БА, БЛД правильнее относить к так называемым «астмаподобным состояниям» [32].

В первоначально описанной W. H. Northway (1967) группе из 32 детей только 13 выжили к 1 месяцу жизни. Среди выживших пациентов 9 (69%) имели тяжелую БЛД и 5 умерли на первом году жизни от легочной гипертензии и легочного сердца. У оставшихся 4 детей сформировались персистирующие болезни легких [1]. В последующем сообщалось о достаточно высоких показателях смертности у детей с БЛД, достигающих 36% в первые три месяца жизни и 11% у детей первого года жизни [9]. В контрасте с этими данными некоторые современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД. M. Palta (1998) провел когортное исследование 533 детей с весом менее 1500 грамм, которые родились в 1988–1990 годах и выжили к моменту выписки из стационара. Частота БЛД в этой группе детей была равной 25%. Только 9 пациентов (1,7%) умерли после выписки, но не ясно до конца, были ли эти смерти связаны с БЛД. В этом исследова-

нии 21% детей имели респираторные проблемы к 2-м годам скорректированного возраста, которые слабо коррелировали с диагнозом БЛД [44]. В более позднем исследовании, также проведенном в Финляндии, после выписки наблюдались 211 детей с экстремально низкой массой тела. Несмотря на то, что почти 39% детей имели БЛД, всего один пациент умер от причины, непосредственно связанной с БЛД (смертность 1,2%) [45]. Таким образом, современные исследования свидетельствуют о том, что БЛД в «постсурфактантную» эру стала менее тяжелым заболеванием и ассоциируется с лучшим исходом. По нашим данным, летальность у детей с БЛД первых трех месяцев жизни составляет 6%, в возрасте до 1 года — 4% [18].

Терапия

Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у этих больных персистирующего отека легких, гипертрофии гладких мышц бронхов и бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в дыхательных путях, постоянным действием повреждающих факторов и течением процессов репарации [46]. Целями лечения БЛД являются минимизация повреждения легких, предупреждение гипоксемии, в особенности в связи с усилением при ее развитии спазма легочных сосудов и легочной гипертензии, купирование интерстициального отека, воспаления, бронхообструкции, поддержание роста и стимуляция репарации легких [47]. К терапевтическим стратегиям БЛД, эффективность которых была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), относятся кислородотерапия, использование кортикостероидов, бронхолитиков, витамина А [21].

Кислородотерапия. Количество кислорода и уровень оптимальной сатурации у пациентов с БЛД остаются противоречивыми. В исследовании STOP-ROR, в котором недоношенные дети рандомизировались по уровню сатурации 96–99% и 89–94%, было показано, что у детей с более высокой сатурацией чаще отмечались пневмонии, обострения БЛД, больше была длительность и потребность в кислородной поддержке, диуретиках и частота госпитализации в 3 мес скорректированного возраста [48]. Таким образом, у детей с БЛД рекомендуется поддерживать уровень сатурации 92–95%, а для детей с легочной гипертензией — 94–96% [25].

Глюкокортикостероиды. Существует несколько объяснений эффектов стероидов, ведущих к улучшению функции легких у детей с БЛД: поддержание β -адренергической активности, стимуляция продукции антиоксидантов, стабилизация клеточных и лизосомальных мембран, торможение агрегации гранулоцитов и улучшение легочной микроциркуляции, угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов, выведение из легких избытка жидкости, супрессия цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани [49]. Дексаметазон прочно вошел в практику лечения новорожденных с БЛД с 1980-х годов. РКИ, которых до начала XXI века было опубликовано более 30, показали, что плановое назначение дексаметазона недоношенным детям с очень низкой массой тела, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO_2 и длительность ИВЛ, частоту БЛД, укорачивает время экстубации, но не снижает неонатальную смертность [50]. К концу 1990-х годов появились результаты РКИ, в которых были тщательно проанализированы как ближайшие, так и отдаленные последствия постнатального профилактического лечения детей с очень низкой массой тела дексаметазоном [51]. В данных исследова-

ниях статистически достоверно было доказано наличие ранних и поздних побочных эффектов и осложнений терапии дексаметазоном. К ранним осложнениям относятся повышение частоты нозокомиальных инфекций, в том числе кандидозов, перфораций и кровотечений из желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, гипергликемий, гипертрофической кардиомиопатии; отмечаются также задержка роста, транзиторная супрессия функции надпочечников. Отдаленные осложнения включают снижение объема серого вещества головного мозга на 35%, повышение частоты детского церебрального паралича и ухудшение психомоторного развития с увеличением количества детей с низким IQ, слепоты. Токсичность наиболее выражена при назначении дексаметазона в первые 96 часов жизни. В связи с этим, использование дексаметазона в лечении детей с очень низкой массой тела в настоящее время сократилось.

Согласно заключению «Комитета плода и новорожденного» Американской академии педиатрии, рутинное использование парентерального дексаметазона для профилактики или лечения БЛД у детей с очень низкой массой тела не рекомендуется, особенно в первые 2 недели жизни. Применение кортикостероидов должно быть исключительно ситуационным, т.е. у детей, требующих максимальной вентиляционной и кислородной поддержки [52].

Оказалось также, что 1/10 ранее использовавшейся дозы дексаметазона имела краткосрочные положительные эффекты. Основная идея современных рекомендаций — начало терапии не ранее 7-го дня жизни, использование наименьших доз и самым коротким курсом. При развившейся БЛД или убедительных клинко-лабораторных данных о высоком риске БЛД (FiO₂ более 50–70–80%, необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ, среднее давление в дыхательных путях более 7–10, рентгенологические данные, свидетельствующие о стойком отеке легких или картина, напоминающая «пчелиные соты»), особенно у детей с гестационным возрастом менее 30 недель, на 10–14–30-й день жизни при отсутствии инфекционного процесса, в том числе грибковой колонизации, назначают дексаметазон. Стартовая доза 0,05–0,1–0,2 мг/кг в сут каждые 12 ч, в течение 48 ч. После 48 ч дозу уменьшают вдвое. Длительность курса 7 дней. Если нет ответа на терапию в течение 72 ч, стероиды отменяются. Нет подтверждения того, что такой короткий курс оказывает влияние на надпочечники. Если ребенок отвечает на терапию и есть возможность снизить концентрацию кислорода более, чем на 20% или полностью отлучить ребенка от вентилятора, курс стероидов продолжается до 7 дней. Возможность повторного курса обсуждается в случае, если у ребенка отмечается рецидив или отсутствие эффекта от первого курса, но не следует назначать стероидную терапию детям, не находящимся на ИВЛ [7, 8, 9, 14, 21, 47, 52].

Бронхолитики. Младенцы с БЛД имеют гипертрофию гладких мышц бронхов, поэтому у них может быть положительный ответ на бронходилататоры. Теофиллин, кроме бронходилатирующего эффекта, обладает другими важными эффектами для детей с БЛД: стимулирует дыхательный центр, уменьшая частоту апноэ, улучшает сократительную функцию диафрагмы, снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает комплайнс, мягко стимулирует диурез. Теофиллин назначается в поддерживающей дозе 1–3 мг/кг в сут каждые 8–12 ч. Нагрузочная доза эуфиллина 5–6 мг/кг, затем 3–6 мг/кг в сут каждые 8–12 ч [14].

Ингалируемые β_2 -агонисты и М-холинолитики, обладая синергичным действием, могут у детей с БЛД временно улучшать функцию легких и газов крови, при назначении в первые 14 дней жизни [53]. Результаты РКИ, проведенного В. Yuskel и соавт. (1990), позволяя предположить, что ингалируемые бронходилататоры эффективны у недоношенных детей, если они используются при наличии симптомов бронхообструкции, но не имеют никаких преимуществ при рутинном использовании [54]. РКИ по сравнению действия сальбутамола и ипратропиума бромидов у вентилятор-зависимых младенцев с БЛД еще в 1987 г. показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров. Авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхообструкции у новорожденных на ИВЛ [55].

Витамин А. Мета-анализ РКИ показал, что добавление витамина А в терапию детей с БЛД снижало смертность или потребность в кислороде в возрасте 1 мес и 36 нед постконцептуального возраста, но развитие побочных эффектов (симптомы гипervитаминоза А), особенно при сочетании с назначением стероидов, определило необходимость мониторингирования уровня ретинола в плазме (желательная концентрация — 30–60 мкг/дл) [56]. Используют внутримышечное введение 5000 МЕ 3 раза в нед в течение 4 нед.

Профилактика

Профилактические стратегии, нацеленные на предотвращение или минимизацию повреждения легких у пациентов с БЛД, с позиций доказательной медицины могут быть разделены на 4 группы: 1) снижающие частоту развития БЛД (при этом при ряде вмешательств возможны серьезные побочные эффекты); 2) не оказывающие положительного эффекта на частоту БЛД, но имеющие другие важные клинические преимущества (снижение продолжительности ИВЛ, кислородозависимости, частоты обострений БЛД); 3) с отсутствием положительных эффектов в отношении БЛД; 4) вмешательства, в отношении которых в настоящее время РКИ продолжаются и пока не получено убедительных данных [21] (табл. 6). К первой группе вмешательств могут быть отнесены профилактика дексаметазоном, высокочастотная струйная вентиляция (high frequency jet ventilation, HJV), применение которой в одном исследовании ассоциировалось со снижением заболеваемости БЛД на 36 нед посконцептуального возраста и потребностью в домашней кислородотерапии [57]. Мета-анализ результатов 11 РКИ, в которых младенцы рандомизировались для получения высокочастотной осцилляторной вентиляции (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) или принудительной ИВЛ в первые 24 ч после рождения, продемонстрировал, что HFOV ассоциировалась с умеренным снижением частоты БЛД у выживших [58].

Ко второй группе могут быть отнесены пациент-триггерная вентиляция (в сравнении с традиционной не снижает частоту БЛД, хотя уменьшает время отлучения от ИВЛ, если она начата в период выздоровления от БЛД), а также дополнительное лечение асимптоматического открытого артериального протока индометацином [21]. Для профилактики RSV-инфекции был предложен специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против RSV (RSV-IGIV). Среди детей, которым проводились ежемесячные инфузии RSV-IGIV в период сезонного подъема распространения RSV, частота госпитализаций, связанных с инфекциями, вызванными RSV, сократилась на 41% в сравнении контрольной группой пациентов, получавших плацебо [59]. Важными положительными эффектами в виде снижения частоты обострений и госпи-



Что Калетра значит для меня

**Жить полной жизнью,
планировать будущее
и оставаться собой.**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАЛЕТРА

КАЛЕТРА (лопинавир/ритонавир).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира.

Регистрационный номер ЛСР-000539/08.

Калетра содержит лопинавир, который является ингибитором протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2, и ритонавир, который ингибирует метаболизм лопинавира в печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) у взрослых и детей старше 3 лет в составе комбинированной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: известная повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к другим вспомогательным ингредиентам препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременный прием следующих препаратов: астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, ловастатин, симвастатин, рифампицин, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин), зверобой продырявленный. Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме – раствор для приема внутрь).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: вирусный гепатит В и С, цирроз печени, гемофилия А и В, дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), больные с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, повышением уровня «печеночных ферментов», пожилой возраст (старше 65 лет).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь независимо от приема пищи. Таблетки Калетра следует проглатывать целиком, их нельзя жевать или разламывать.

Взрослые: для пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, рекомендуемая дозировка препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день или 800/200 мг (4 таблетки) один раз в день; для пациентов, получавших ранее антиретровирусную терапию, рекомендуемая дозировка препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день. Применение препарата 1 раз в день у этих пациентов не изучалось, поэтому не рекомендуется. Применение таблеток Калетра в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует корректировки дозы.

В сочетании с эфавирензом, невирапином, ампренавиром, нелфинавиром таблетки Калетра можно применять в дозе 400/100 мг (2 таблетки) 2 раза в день без корректировки дозы. При одновременном приеме с данными препаратами таблетки Калетра не следует назначать 1 раз в день.

Дети (старше 3 лет): у детей с массой тела 40 кг и более или площадью поверхности тела более 1,3 м² можно применять таблетки Калетра в дозе 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день. У детей с массой тела менее 40 кг и с площадью поверхности тела менее 1,3 м² рекомендуется применять раствор Калетра для приема внутрь. Применение таблеток Калетра один раз в день у детей не изучалось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: у 2 и более % пациентов: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, дисфагия, астения, лихорадка, озноб, головная боль, бессонница, парестезии, пониженное либидо, депрессия, сосудистые нарушения, артериальная гипертензия, липидистрофия, сыпь, миалгия, бронхит, гипогонадизм у мужчин, аменорея, анорексия, снижение массы тела. Менее чем у 2% взрослых: гриппоподобный синдром, фурункулез, гастроэнтерит, бактериальные инфекции, средний отит, фарингит, синусит, синузит и вирусные инфекции, кисты и доброкачественные опухоли кожи, анемия, лейкопения и лимфаденопатия, аллергические реакции, синдром Кушинга и гипотиреоз, авитаминоз, дегидратация, сахарный диабет, повышение аппетита, лактацидоз, ожирение и прибавка массы тела, нарушение сна, жажда, тревога, апатия, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, нервность и нарушение мышления, амнезия, атаксия, церебральный инфаркт, судороги, головокружение, дискинезия, энцефалопатия, экстрапиримидный синдром, паралич лицевого нерва, мышечный гипертонус, мигрень, нейропатия, периферический неврит, сонливость, потеря или извращение вкуса и тремор, нарушение зрения, шум в ушах и головокружение, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, сердечные боли, тромбоз глубоких вен, ортостатическая гипотензия, тромбоз, флебит, варикозное расширение вен и васкулит, астма, усиление кашля, одышка, отек легких и ринит, запор, сухость во рту, энтерит, энтероколит, отрыжка, эзофагит, недержание кала, гастрит, геморрагический колит, периодонтит, стоматит и язвенный стоматит, панкреатит, холангит, холецистит, гепатит, гепатомегалия, жировые отложения в печени, болезненность печени и желтуха, акне, алопеция, сухость кожи, экзема, эксфолиативный дерматит, отек лица, макулопапулезная

сыпь, изменения структуры ногтей, зуд, себорея, изменение цвета кожи, язвы кожи, стрии и потливость, артралгии, артроз, боль в спине и остеоартроз, изменения в суставах и мышечная слабость, камни в почках, нефрит, нарушение зрячести, увеличение грудных желез, гинекомастия, импотенция, боль в грудной клетке, боль за грудиной, недомогание, общий и периферические отеки. Изменение лабораторных показателей: увеличение содержания глюкозы, мочевой кислоты, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов, амилазы, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), снижение содержания неорганического фосфора, нейтропения. Дети: профиль побочных явлений у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет был сходным с таковым у взрослых. Чаще всего наблюдались сыпь, извращение вкуса, рвота, диарея. Со стороны лабораторных показателей: увеличение содержания общего билирубина, общего холестерина, амилазы, повышение активности АСТ, АЛТ, нейтропения, тромбоцитопения, повышение или понижение содержания натрия. При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы и брадикардии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: зидовудин, абакавир, тенофовир, невирапин, эфавиренз, далавирдин, ампренавир, фосампренавир, индинавир, сакинавир, нелфинавир, ритонавир, тирапранавир, амидодарон, бепридил, лидокаин, хинидин, дигоксин, фенирамин, эритромицин, кларитромицин, винкристин, винбластин, тразодон, варфарин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (феллодипин, нифедипин, никардипин), ловастатин, симвастатин, atorвастатин, розувастатин, дексаметазон, флутиказон, силденафил, тадалафил, варденафил, циклоспорин, такролимус, сиролимус, кетоназол, итраконазол, вориконазол, рифампицин, рифабутин, метадон, пероральные контрацептивы, зверобой продырявленный, астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин). Не ожидается клинически значимого взаимодействия: дезипрамин, омепразол, ранитидин, флувастатин, дансон, триметоприм/сульфаметоксазол, азитромицин, флуконазол.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

PR-RU-ABB-KAL-02(01/09)

Таблица 6. Профилактические стратегии при бронхолегочной дисплазии (БЛД) (по Greenough A. (2006) [21] с дополнениями)

Группа	Стратегии
Снижают частоту развития БЛД	Дексаметазон, высокочастотная струйная вентиляция, высокочастотная осцилляторная вентиляция, применение NO, прием матерью до родов витаминов С и Е, кофеин для профилактики апноэ, раннее применение сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме
Не снижают частоту развития БЛД, но имеют другие преимущества	Пациент-триггерная вентиляция, лечение асимптоматического открытого артериального протока индометацином, ингаляционные глюкокортикостероиды, специфический иммуноглобулин против RSV
Не снижают частоту развития БЛД	Аntenатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона; постнатальное лечебное применение сурфактанта, полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы; ограничение жидкости, диуретики
Рандомизированные клинические исследования продолжаются	Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP), антибиотикотерапия колонизации <i>U. urealyticum</i>

тализаций у детей первых лет жизни с БЛД, модификацией течения заболевания в сторону более легкого течения обладает будесонид (Пульмикорт), назначаемый в качестве базисной терапии [60].

Стратегии третьей группы, не оказывающие по результатам РКИ положительного действия на частоту БЛД, включают в себя антенатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона, постнатальное применение сурфактанта, полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы, ограничение жидкости [21].

На практике часто используется для предотвращения БЛД стратегия постоянного положительного давления в дыхательных путях через носовые катетеры. Известно, что раннее и агрессивное использование NCPAP может резко уменьшить потребность в вентиляции под положительным давлением и экзогенном сурфактанте, либо облегчить уход от вентиляции. В экспериментальной модели недоношенных обезьян такая стратегия ассоциировалась с меньшим повреждающим эффектом, но свидетельства того, что NCPAP снижает частоту БЛД у недоношенных детей, основывается либо на сравнении между центрами, либо на историческом контроле. В настоящее время было проведено всего несколько РКИ в отношении NCPAP. Этого недостаточно, чтобы говорить о клинически значимых результатах. Также продолжаются РКИ эффективности агрессивной антибиотикотерапии колонизации *U. urealyticum* для предотвращения БЛД. В целом, различные режимы вентиля-

ции были исследованы в ряде РКИ, но до настоящего времени систематический обзор таких исследований не смог идентифицировать режим с наиболее существенным воздействием на БЛД [21].

Заключение

Бронхолегочная дисплазия, первоначально описанная как ятрогения у глубоконедоношенных детей, длительно находившихся на ИВЛ, в настоящее время рассматривается в качестве хронического заболевания легких у детей. Начинаясь в неонатальном периоде, БЛД в более старшем возрасте характеризуется персистирующими респираторными симптомами, повторными госпитализациями в связи с нарастанием бронхообструктивного синдрома, основным этиологическим фактором которого является респираторно-синцитиальный вирус. Это определяет важность профилактики RSV-инфекции у детей с БЛД, являющейся независимым фактором риска летального исхода у детей данной респираторной инфекцией. Представленные в обзоре данные демонстрируют, что БЛД не является редким заболеванием, в РФ имеется гиподиагностика данного заболевания. Значительная часть применяемых терапевтических и профилактических стратегий у детей с БЛД в большой степени основывается на экстраполировании данных о патофизиологии этого заболевания. Вместе с тем, к настоящему времени накапливается все больше информации об оценке данных вмешательств с использованием методологии доказательной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Northway W. H., Rosan R. C. et al. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease // N. Engl. J. Med. — 1967. — V. 276. — P. 357–368.
2. Cherukupalli K., Larson J. E., Rotschild A. et al. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia // Pediatr. Pulmonol. — 1996. — V. 22. — P. 215–221.
3. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // Доктор. Ру. — 2009. — № 1. — С. 7–13.
4. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — V. 168. — P. 356–396.
5. Bohin S., Field D. J. The epidemiology of neonatal respiratory disease // Early Human Development. — 1994. — V. 37. — P. 73–90.
6. Shaw N., Gill B., Weindling M. et al. The changing incidence of chronic lung disease // Health Trends. — 1993. — V. 25. — P. 50–53.
7. Davis J. M., Rosenfeld W. N. Bronchopulmonary dysplasia / MacDonald M. G., Seshia M. M. K., Mullert M. D. eds. Avery's Neonatology. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins. — 2005. — P. 578–599.
8. Thomas W., Speer C. O. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie // Monatsschrift Kinderheilkd. — 2005. — V. 153. — P. 211–219.
9. Rennie J. M., Robertson N. R. A Manual of Neonatal Intensive Care. Oxford University Press, 2002. — Ch. 12. Chronic lung disease. — P. 204–214.
10. Kusuda S. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation // Pediatrics. — 2006. — V. 118. — P. 1130–1138.

11. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей / Под ред. А.Н. Кокосова. — 2004. — С. 263–285.
12. Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я., Авдеева Т.Г. и др. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006. — 148 с.
13. Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей (оптимизация диагностики и лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2004. — 22 с.
14. Шабалов Н.П. Неонатология. — 2004. — Т. 1. — 608 с.
15. Перетятко Л.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. — Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2005. — 384 с.
16. Лебедева О.В., Нургалеев Р.И., Колмакова А.В. и др. Особенности течения периода новорожденности у детей с экстремально низкой массой тела // Сборник материалов XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2008. — С. 192.
17. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. и др. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 35–42.
18. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Гераскина В.П. и др. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах медицинской помощи детям и современные показатели летальности // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 3. — С. 155.
19. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 163. — P. 1723–1729.
20. Stoll B.J., Fanaroff A.A., Wright L.L. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD network // *Pediatrics*. — 2002. — V. 110. — P. 285–289.
21. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts // *Eur. Respir. Mon.* — 2006. — V. 37. — P. 217–233.
22. Tullus K., Noack G.W., Burman L.G. et al. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluid from ventilator-treated neonates with bronchopulmonary dysplasia // *Eur. J. Pediatr.* — 1996. — V. 155, № 2. — P. 112–116.
23. Pierce M.R., Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Pulmonol.* — 1995. — V. 19. — P. 371–388.
24. Румянцев А.Г., Григорьянц Л.Я. Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. — М, 2004. — Т. 4. — С. 234–276.
25. Abman S.H., Davis J.M. Bronchopulmonary dysplasia // In: *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Ed. by V. Chernick et al. — Philadelphia: ELSEVIER, 2006. — P. 342–358.
26. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates // *Pediatrics*. — 1999. — V. 103. — P. 759–765.
27. Bancalari E., Claure N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // *Seminars in neonatology*. — 2003. — V. 8. — P. 63–71.
28. Hyde I., English R.E., Williams J.E. The changing pattern of chronic lung disease of prematurity // *Arch. Dis. Child.* — 1989. — V. 64. — P. 448–451.
29. Greenough A., Kavvadia K., Johnson A.H. et al. A new simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants // *British. J. Radiol.* — 1999. — V. 72. — P. 530–533.
30. Bankalari E., Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Clin. J. Amer.* — 1986. — V. 33, № 1. — P. 1–23.
31. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия // *Пульмонология*. — 2007. — № 4. — С. 84–90.
32. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 357. — P. 1946–1955.
33. Groothuis J.R., Gutierrez K.M., Lauer B.A. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics*. — 1988. — V. 82, № 2. — P. 199–203.
34. Hall C.B., McCarthy C.A. Respiratory Syncytial Virus. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. — 2005. — P. 1–49.
35. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis // *Pediatrics*. — 2006. — V. 118, № 4. — P. 1774–1793.
36. Arnold S.R., Wang E.E., Law B.J. et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999. — V. 18, № 10. — P. 866–869.
37. Greenough A., Alexander J., Burgess S. et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — V. 89. — P. 673–678.
38. Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid // *J. Pediatr.* — 2000. — V. 137, № 6. — P. 865–870.
39. Navas L., Wang E., de Carvalho V. et al. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk population of Canadian children // *J. Pediatr.* — 1992. — V. 121. — P. 348–353.
40. Schroeder S.A., Shanon D.C., Mark E.J. Cellular interstitial pneumonitis in infants. A clinicopathologic study // *Chest*. — 1992. — V. 101, № 4. — P. 1065–1069.
41. Wong P.M., Lees A.N., Louw J. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia // *Eur. Respir. J.* — 2008. — V. 32. — P. 321–328.
42. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 2003. — С. 17–27.
43. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2002 г.) / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2002. — 160 с.
44. Palta M., Sadek M., Barnett J.H. et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very infants. *Newborn Lung Project* // *J. Pediatr.* — 1998. — V. 132. — P. 57.
45. Tommiska V., Heinonen K., Kero P. et al. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996–1997 // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2003. — V. 88. — P. 29.
46. Rush M.G., Hasinski T.A. Current therapy bronchopulmonary dysplasia // *Clin. Perinat.* — 1992. — V. 19, № 3. — P. 563–590.
47. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 287–292.
48. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I. Primary outcomes // *Pediatrics*. — 2000. — V. 105. — P. 295–310.
49. Ng P.C. The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Arch. Dis. Child.* — 1993. — V. 68. — P. 330–337.
50. Barrington K.J. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs // *BMC Pediatrics*. — 2001. — V. 1. — P. 1–14.
51. Shinwella E.S., Karpluss M., Reich D. et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2000. — V. 83. — P. 177–181.
52. American Academy of pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants // *Pediatrics*. — 2002. — V. 109, № 2. — P. 330–338.
53. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — V. 23. — CD003214.
54. Yuksel B., Greenough A., Maconachie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device in preterm infants in the first two years of life // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — V. 65. — P. 782–785.
55. Wilkie R.A., Bryan M.H. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease // *J. Pediatr.* — 1987. — V. 111, № 2. — P. 278–282.
56. Darlow B.A., Graham P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — V. 4. — CD000501.
57. Keszler M., Modanlou H.D., Brudno D.S. et al. Multicentre controlled trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome // *Pediatrics*. — 1997. — V. 100. — P. 593–599.
58. Henderson-Smart D.J., Bhuta T., Cools F. et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — V. 4. — CD000104.
59. The prevent study group. Reduction of Respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immunoglobulin prophylaxis // *Pediatrics*. — 1997. — V. 99. — P. 93–99.
60. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни // *Российский педиатрический журнал*. — 2008. — № 4. — С. 46–50.

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

Использование противокашлевых лекарственных препаратов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей

Контактная информация:

Локшина Эвелина Эдуардовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, тел.: +7 (499) 268-72-95

Статья поступила: 02.06.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

100

В статье рассмотрена проблема лечения кашля у детей с острыми респираторными инфекциями. В частности, приведены данные по эффективному использованию отечественного комбинированного препарата на основе лекарственных трав с кодеином в комплексной терапии острых респираторных заболеваний.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, кашель, лечение, кодеин, дети.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) в настоящее время являются актуальной проблемой здравоохранения в связи с их высокой распространенностью и имеют не только медицинские, но и серьезные социальные и экономические последствия. В структуре инфекционных заболеваний у детей ОРИ находятся на первом месте и составляют около 90%. Как правило, подъем заболеваемости отмечается в осенне-зимний период, а среди заболевших большинство составляют дети дошкольного и младшего школьного возраста.

Острые респираторные инфекции — этиологически разнородная группа инфекционных болезней, имею-

щих сходные механизмы развития, эпидемиологические и клинические характеристики. Причинами острых респираторных инфекций являются респираторные вирусы и бактерии (более 300-х видов, с учетом разных серотипов), а также микст-инфекции. Однако, безусловно, этиологически наиболее значимыми являются респираторные вирусы, которые вызывают до 90% всех ОРИ у детей. К ним, прежде всего, относят риновирус, аденовирус, вирусы парагриппа, гриппа, а также респираторно-синцитиальный вирус. Среди бактериальных агентов наиболее актуальны в настоящее время так называемые респираторные патоген-

E.E. Lokshina, O.V. Zajtseva

The Moscow State Medical Stomatologic University

Antitussive pharmaceutical drugs administration in complex therapy of acute respiratory infections in children

There is considered the problem of treatment of cough in children with acute respiratory infections in article. In particular, the data on an effective administration of the domestic combined medication framed on basis of medicinal grasses with codeine in complex therapy of acute respiratory infections is presented.

Key words: acute respiratory infections, cough, treatment, codeine, children.

ны: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и др.

Острые респираторные инфекции по локализации делят на заболевания верхних и нижних дыхательных путей. К заболеваниям верхних отделов респираторного тракта относят ринит, ринофарингит, фарингит, риносинусит, тонзиллит, отит, эпиглоттит. К патологии нижних дыхательных путей — трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмония. Ларингит занимает промежуточное положение. Данное деление ОРИ, связанное с поражением слизистой оболочки дыхательных путей на различных ее уровнях, не случайно. Лимфоидная ткань глотки и слизистой оболочки голосовых связок является естественным барьером на пути внедрения микроорганизмов, в норме колонизирующих носо- и ротоглотку, в нижние отделы респираторного тракта. Слизистые оболочки трахеи и бронхов здорового человека практически свободны от микрофлоры. Эта особенность при схожести клинических проявлений во многом определяет различия в этиологии и механизмах развития острых респираторных инфекций в разных отделах дыхательного тракта [1].

Несмотря на многообразие этиологических факторов ОРИ, в большинстве случаев выявляют схожий клинический симптомокомплекс: катаральные явления различной степени выраженности, насморк, кашель, повышение температуры, боль в горле, конъюнктивит и др.

Кашель является наиболее часто встречающимся и одним из наиболее важных симптомов острых респираторных инфекций.

Кашель — защитная реакция организма, способствующая выведению из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, что обеспечивает очищение бронхов. В физиологических условиях кашель играет вспомогательную роль в процессе очищения дыхательных путей, и при отсутствии патологических изменений отмечается редко. Поэтому возникновение у ребенка кашля должно рассматриваться как проявление недостаточности механизмов санации трахеобронхиального дерева, и в этих случаях кашель чаще связывают с патологическими изменениями в респираторном тракте [2]. Для воспалительных заболеваний респираторного тракта характерно изменение реологических свойств мокроты и снижение мукоцилиарного транспорта (клиренса). Если перистальтические движения мелких бронхов и деятельность реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не обеспечивают необходимого дренажа, развивается кашель.

Интенсивность и характер кашля у детей варьируют в зависимости от этиологического фактора, периода респираторной инфекции и индивидуальных особенностей организма. В начале ОРИ кашель, как правило, сухой, непродуктивный или малопродуктивный, не приводящий к эффективному отхождению мокроты и субъективно ощущающийся как мучительный, изнуряющий, навязчивый. Его особенностью является то, что такой кашель не приводит к эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и освобождению рецепторов слизистой оболочки респираторного тракта от раздражающего воздействия. При этом не происходит полноценного очищения дыхательных путей, что значительно утяжеляет течение заболевания. Также необходимо

отметить, что приступы непродуктивного или малопродуктивного кашля ухудшают качество жизни ребенка, приводят к нарушению сна и тяжело переносятся как самим пациентом, так и окружающими. Такая симптоматика при острой респираторной инфекции обычно имеет место в первые дни болезни, и основная задача так называемой противокашлевой терапии — перевести кашель из сухого непродуктивного во влажный и продуктивный. Это, в конечном счете, и приводит к восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой оболочки и прекращению кашля.

Как правило, к 3–4 дню болезни происходит увлажнение кашля, увеличение объема бронхиального секрета, но эвакуация его в этот период часто бывает нарушена вследствие повреждения мукоцилиарного эпителия. Таким образом, при неосложненном течении ОРИ характер кашля меняется, что требует дифференцированного подхода к его лечению.

Безусловно, терапию кашля у детей необходимо начинать с устранения его причины. Поэтому эффективность лечения зависит от правильно и своевременно установленного диагноза. Детальная характеристика симптома кашля (частота, интенсивность, тембр, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления и его продолжительность и др.), наряду с уточнением анамнеза и адекватной оценкой результатов клинического обследования, позволяют установить правильный диагноз и назначить адекватную терапию. Основные направления терапии кашля при респираторной инфекции включают в себя мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса, противовоспалительной и, при необходимости, бронхолитической терапии. Назначение антибактериальной терапии не является обязательным, ее использование целесообразно при наличии доказанной бактериальной инфекции. Тяжелые приступы остро возникшего кашля нуждаются в обязательной госпитализации для исключения инородного тела дыхательных путей [3, 4].

В настоящее время перед врачами-педиатрами стоит непростой выбор лекарственного средства для терапии кашля, так как фармацевтическая промышленность выпускает сотни наименований противокашлевых препаратов.

Современные противокашлевые препараты представлены разнообразными фармакологическими средствами, обладающими различными механизмами воздействия на кашель.

Среди противокашлевых лекарственных препаратов выделяют:

- истинные противокашлевые препараты, подавляющие кашлевой рефлекс;
- средства, стимулирующие отхаркивание;
- муколитические (или секретолитические) препараты;
- мукорегуляторы;
- комбинированные препараты.

Необходимость в подавлении кашля возникает, когда он нарушает самочувствие и состояние больного, что сказывается на качестве жизни. Например, когда у ребенка имеет место сухой, непродуктивный, навязчивый, мучительный кашель, нарушается сон. Достаточно часто такой кашель развивается в первые дни респираторной вирусной инфекции. Мучительный приступообразный сухой

кашель характерен для трахеита хламидийной этиологии, коклюша, паракоклюша и др. Однако при наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета, использование противокашлевого препарата может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличить вероятность вторичного инфицирования, усугубить дыхательную недостаточность.

Механизм действия противокашлевых препаратов основан на подавлении кашлевого рефлекса. К этой группе относят лекарственные средства как центрального действия непосредственно на кашлевой центр головного мозга (наркотические: кодеин, дионин, морфин, и ненаркотические: глауцин (Глауент), окселадин (Пакселадин, Тусупрекс), бутамират (Синекод)), так и средства периферического действия, которые блокируют рецепторы нервных окончаний, локализующихся в слизистых оболочках трахеобронхиального дерева: преноксдиазин (Либексин), лидокаин.

Среди средств, стимулирующих отхаркивание и значительно увеличивающих объем бронхиального секрета, выделяют рефлекторно действующие препараты и препараты резорбтивного действия [5]. Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой подгруппе относятся с основным растительные средства: препараты термопсиса, алтея, солодки, плюща, тимьяна, девясила, листьев подорожника, мать-и-мачехи, душицы, а также терпингидрат, эфирные масла и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения транссудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет усиления перистальтических сокращений бронхов, повышения активности мерцательного эпителия. К другой подгруппе относят препараты резорбтивного действия: натрия и калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат и другие солевые препараты, которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов и, увеличивая бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. Йодсодержащие препараты также стимулируют расщепление белков мокроты при наличии лейкоцитарных протеаз, однако довольно часто вызывают аллергические реакции. При применении препаратов резорбтивного действия отмечается значительное увеличение объема мокроты.

Одним из эффективных способов периферического воздействия на кашель является увлажнение слизистой оболочки дыхательных путей. Это, прежде всего, использование аэрозолей и паровых ингаляций, которые уменьшают раздражение и снижают вязкость бронхиального секрета. Увлажняющий эффект может быть достигнут также при помощи интраназального применения теплого физиологического раствора или специальных солевых лекарственных средств (Аквамарис, Салин, Физиомер). Муколитические (или секретолитические) препараты довольно часто используются в терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей. К муколитикам относятся производные цистеина: N-ацетилцистеин (Н-АЦ-Ратиофарм, АЦЦ, Флуимуцил), производные бензи-

ламина: бромгексин, амброксол (Амбробене, Лазолван), а также дорназа (Пульмозим). Муколитические препараты воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Некоторые из препаратов этой группы имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный, эндобронхиальный и пр.), что чрезвычайно важно в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей.

К мукорегуляторам относят препараты, регулирующие выработку секрета железистыми клетками. Они действуют непосредственно на железистые клетки, нормализуя их секреторную функцию. Они воздействуют на внутриклеточные ферменты, восстанавливают физиологическое соотношение муцинов и нормализуют биохимический состав секрета. К ним относятся препараты на основе карбоцистеина (Мукоцист, Флюдитек, Мукодин, Мукопронт), амброксол и его производные и ацетилцистеин и его производные.

В последнее время появилось большое количество комбинированных препаратов для терапии кашля. Они содержат два и более компонента: противокашлевое средство (Стоптуссин, Гексапневмин, Лорейн), бронхолитик (Солутан, Аскорил), жаропонижающие и/или антибактериальные средства (Гексапневмин, Лорейн). Эти препараты надо назначать по строгим показаниям, нередко они противопоказаны у детей раннего возраста. Кроме того, в некоторых комбинированных препаратах содержатся противоположные по своему действию медикаментозные средства (варианты порошка Звягинцевой) или субоптимальные концентрации действующих веществ, что снижает их эффективность. Но, разумеется, имеются и вполне оправданные комбинации лекарственных средств [2].

При острых респираторных инфекциях у детей с навязчивым малопродуктивным кашлем в первые дни болезни целесообразно использовать препараты, влияющие одновременно на несколько звеньев патологического процесса и оказывающие модулирующее действие на кашель. В начале острой респираторной инфекции в большинстве случаев наряду с муколитическим и отхаркивающим эффектами необходимо снизить интенсивность сухого навязчивого кашля. Все действия направлены на формирование продуктивного кашля, что приводит к восстановлению проходимости дыхательных путей, устранению раздражения слизистой оболочки и впоследствии к прекращению кашля. Всем вышеперечисленным требованиям отвечает отечественный комбинированный препарат «Коделак фито» (*Codelac phyto*, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, регистрационный номер № 002419/01.25.11.04).

В состав этого лекарственного средства входят кодеин, экстракты лекарственных трав (термопсис, чабрец, солодка), которые оказывают комплексное воздействие — противокашлевое, отхаркивающее, противовоспалительное, спазмолитическое, репаративное. В препарате подобрана оптимальная по составу и дозам комбинация действующих веществ, позволяющая при сохранении положительных свойств каждого компонента уменьшить их дозу и снизить риск возникновения побочных эффектов. Каждый компонент данного препарата оказывает специфическое влияние на патогенез кашля.

Сухой Влажный кашель?



ФИТО

эликсир



Препарат для лечения сухого кашля при любом ОРВИ у взрослых и детей с 2-х лет.

Сухой кашель — это кашель без мокроты.

Эликсир «Коделак Фито» разработан для быстрого облегчения приступов сухого кашля у детей и взрослых.



www.pharmstd.ru

ОАО «Фармстандарт», тел.: (495) 970-00-20

Производитель: ОАО «Фармстандарт «Лексредства»

БРОНХО

таблетки



Препарат для лечения кашля с затрудненным отхождением мокроты у взрослых и детей с 12 лет.

Влажный кашель — это кашель с мокротой, возникающий из-за воспалительного процесса в бронхах.

«Коделак Бронхо» снизит интенсивность влажного кашля уже на 3 день приема*, очистит бронхи и уменьшит воспаление.

* - Сравнительное изучение эффективности и безопасности применения препаратов Коделак бронхо и амброксол в составе комплексной терапии пациентов с обострением хронического бронхита»

Российский государственный медицинский университет,
Д.м.н., профессор А.С. Белевский

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ВНИМАТЕЛЬНО
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ОБРАТИТЕСЬ К ВРАЧУ.**

Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра. В рекомендуемых дозах он не вызывает угнетения дыхательного центра, не нарушает функцию мерцательного эпителия и не уменьшает бронхиальную секрецию.

Трава термопсиса оказывает отхаркивающее действие, проявляющееся в повышении секреторной функции бронхиальных желез, усилении активности реснитчатого эпителия и ускорении эвакуации секрета, повышении тонуса гладких мышц бронхов за счет центрального ваготропного эффекта.

Корень солодки обладает отхаркивающим действием за счет содержания сапонины глицирризин, который стимулирует активность реснитчатого эпителия в трахее и бронхах, усиливает секреторную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей, оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы (за счет содержания флавоноидных соединений). Глицирризиновая кислота обладает противовирусным действием, а также, подвергаясь в организме метаболическим преобразованиям, оказывает противовоспалительное действие, усиливая действие эндогенных глюкокортикостероидов.

Экстракт травы чабреца содержит смесь эфирных масел, обладающих отхаркивающим, противовоспалительным и бактерицидным действием за счет усиления активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, увеличения количества отделяемого секрета слизистой оболочки бронхов, разжижения мокроты, ускорения ее эвакуации и разрыхления воспалительных налетов. Кроме того, чабрец обладает слабыми спазмолитическими и репаративными эффектами.

Благодаря своим компонентам, «Коделак фито» обеспечивает модулирующее действие на кашель. Его положительное действие основано на повышении кашлевого порога, уменьшении интенсивности кашля и повышении его продуктивности. Препарат сокращает кашлевой период в случаях изнуряющего кашля, существенно нарушающего качество жизни и ведущего к расстройству сна; а при наличии вязкой мокроты он позволяет уменьшить интенсивность кашля, увеличить отхождение мокроты и сделать кашель более продуктивным.

Исследования, проведенные в ведущих российских педиатрических клиниках, продемонстрировали эффективность и безопасность данного препарата у детей с острыми респираторными инфекциями при наличии мало- или непродуктивного кашля.

На базе детской поликлиники Городской клинической больницы № 25 г. Новосибирска под руководством профессора Т.Н. Елкиной было проведено исследование эффективности и безопасности применения данного комбинированного препарата у детей при острой респираторной инфекции легкой или средней степени тяжести, протекающей с сухим или малопродуктивным кашлем [6]. В исследование были включены 35 детей в возрасте от 2-х до 12 лет с острыми респираторными заболеваниями (ринофаринготрахеит, ларинготрахеит). Симптоматическая монотерапия кашля препаратом «Коделак фито» позволила уменьшить интенсивность и болезненность кашля у 24 больных (68,6%), преимущественно с легким течением заболевания, в среднем, через 1,8 дня, изменить его характер к 3-му дню и полностью купировать кашель к 5-му дню терапии. У 11 детей (со среднетяжелым течением ОРИ) появление продуктивного кашля было основанием для использования

муколитических препаратов, в том числе в комбинации с исследуемым препаратом. Было отмечено, что исследуемый комбинированный препарат значительно сокращает период изнурительного кашля, повышая качество жизни пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями, делает характер кашля более продуктивным в короткие сроки, не имеет побочных эффектов. Результаты проведенного исследования подтверждают возможность использования препарата «Коделак фито» в качестве монотерапии неосложненных форм ОРИ у детей.

Сотрудниками Государственной педиатрической медицинской академии г. Санкт-Петербурга под руководством профессора В.Н. Тимченко было проведено открытое сравнительное исследование, целью которого явилось изучение эффективности и безопасности препарата при острых респираторных инфекциях у детей с наличием мало-/непродуктивного кашля [7]. Под наблюдением находилось 78 детей в возрасте от 2-х до 16 лет, получавших амбулаторное лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции, сопровождавшейся наличием мало-/непродуктивного кашля. Все дети были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 40 детей, получавших в составе комплексной терапии комбинированный препарат «Коделак фито», 38 детей 2-й группы принимали другие препараты — отхаркивающие/муколитики. Длительность этапов как сухого, так и влажного кашля у детей на фоне применения многокомпонентного препарата с противокашлевым, муколитическим и отхаркивающим эффектами оказалась меньше, чем при использовании других средств. Так, сухой кашель при ОРИ в 1-й группе сохранялся, в среднем, $2,8 \pm 0,2$ дня, влажный — $3,7 \pm 0,3$ дня, во 2-й группе — $3,4 \pm 0,2$ и $4,3 \pm 0,2$ дня, соответственно. На фоне приема исследуемого препарата отмечено более выраженное клиническое улучшение (уменьшение интенсивности кашля, улучшение самочувствия) по сравнению с приемом отхаркивающих/муколитических средств. Таким образом, включение «Коделак фито» в комплексную терапию ОРИ у детей приводило к сокращению как курса приема препарата, направленного на лечение кашля, так и продолжительности этапов сухого, влажного кашля и заболевания в целом, по сравнению с терапией отхаркивающими/муколитическими средствами.

Исследование эффективности и безопасности данного комплексного препарата при респираторных заболеваниях у детей и подростков, протекающих с малопродуктивным кашлем, было проведено на базе отделения пульмонологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН [8]. В исследование были включены 20 детей в возрасте от 7 до 15 лет с бронхолегочной патологией (рецидивирующий бронхит, врожденные пороки развития легких, синдром Картагенера). Дети с рецидивирующим бронхитом в момент лечения находились в периоде обострения заболевания, связанного с ОРИ. Комбинированный препарат являлся частью комплексной терапии, используемой для лечения больных с данной патологией и включавшей антибактериальную терапию и кинезитерапию. Результаты клинического наблюдения выявили снижение интенсивности кашля и облегчение экспекторации, особенно выраженное у детей с рецидивирующим течением бронхита на фоне ОРИ. Исследование показало, что это лекарственное средство может использовать-

ся при лечении детей с респираторной патологией, способствуя улучшению состояния больных и стиханию активности воспалительного процесса в бронхиальном дереве.

С целью оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата «Коделак фито» у детей с острыми респираторными заболеваниями нами было проведено открытое, сравнительное исследование [9]. Работа осуществлялась под руководством сотрудников кафедры педиатрии МГМСУ (зав. кафедрой профессор О.В. Зайцева) на базе отделения респираторных инфекций Детской клинической больницы Святого Владимира. Под нашим наблюдением находилось 62 ребенка в возрасте от 2-х до 12 лет с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции средней степени тяжести (острый ринофарингит, ларинготрахеит, бронхит). Основную группу составили 42 ребенка, получавшие препарат в составе комплексной терапии ОРИ, группа сравнения состояла из 20 детей, получавших отхаркивающие/муколитические препараты без противокашлевого составляющего. Анализируя полученные данные, нами было установлено, что длительность заболевания у детей, получавших «Коделак фито», достоверно уменьшилась до $7,7 \pm 0,3$ дней, по сравнению с детьми, получавшими отхаркивающий/муколитический препарат, где средняя продолжительность заболевания составляла $8,9 \pm 0,3$ дней ($p < 0,05$). Включение исследуемого препарата в терапию болезни способствовало более быстрой положительной динамике характера кашля: на 3 сутки от начала терапии почти у всех детей кашель стал более продуктивным, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств мокроты. Средняя продолжительность сухого кашля составила $2,6 \pm 0,1$ дней, что достоверно меньше, чем в группе сравнения ($3,1 \pm 0,2$ дней).

В основной группе частота кашля днем значительно уменьшалась уже в первые 20–30 минут после приема препарата, и противокашлевой эффект сохранялся в среднем 4–6 часов ($5,5 \pm 0,8$ ч), что существенно улучшало самочувствие ребенка. Применение комбинированного фармацевтического средства улучшало реологические свойства мокроты, кашель быстрее приобретал продуктивный характер, однако, изменения длительности продуктивного кашля в течение всего острого респираторного заболевания не наблюдалось и составляло $3,8 \pm 0,3$ дня в обеих группах ($p > 0,05$). Наше исследование показало, что применение многокомпонентного лекарственного средства в комплексной терапии ОРИ у детей, существенно снижает интенсивность сухого навязчивого кашля в течение 4–6 часов после приема препарата, обеспечивает сокращение сроков сухого и малопродуктивного кашля, а также сокращает длительность острого респираторного заболевания. Кроме того, применение такого фармацевтического препарата приводит к более выраженному клиническому эффекту, а также к улучшению качества жизни пациента.

Таким образом, анализ исследований, проведенных в ведущих российских педиатрических клиниках, позволяет рекомендовать препарат «Коделак фито» для применения у детей, начиная с 2-летнего возраста, как эффективное и безопасное лекарственное средство, в качестве монотерапии при неосложненных формах острых респираторных инфекций и в комплексной терапии острых респираторных заболеваний средней степени тяжести при наличии малопродуктивного сухого навязчивого кашля, а также может использоваться при лечении детей с хронической респираторной патологией, в том числе с хроническими и рецидивирующими заболеваниями легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М., Крапивкин А.И. и др. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. — М., 2009. — 35 с.
2. Зайцева О.В. Кашель у детей: дифференциальный диагноз, рациональный выбор терапии. Руководство для врачей. — М., 2008. — 56 с.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике (пособие для врачей). — М.: Посад, 2000. — 53 с.
4. Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 1. — С. 40–44.
5. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. — М., 1996. — 176 с.

6. Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Грибанова О.А. и др. Коделак Фито в терапии кашля у детей с острыми респираторными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1, № 5. — С. 34–37.
7. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Использование комбинированного препарата на основе лекарственных трав с кодеином в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 96–99.
8. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. — 69 с.
9. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кузнецов Г.Б. и др. Клинический опыт применения препарата Коделак фито у детей с острыми респираторными инфекциями // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 96–100.

Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Неконтролируемая бронхиальная астма у детей

Контактная информация:

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.: (499) 783-27-93

Статья поступила: 10.06.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Рис. 1. Уровень смертности, связанный с бронхиальной астмой



Уважаемые коллеги, я бы хотела представить Вам новые данные об использовании анти-IgE терапии с помощью препарата Ксолар (омализумаб) в лечении неконтролируемой бронхиальной астмы (БА) у детей. И для начала давайте обсудим бремя неконтролируемой бронхиальной астмы у детей. Это бремя весьма велико в мире: в настоящее время число больных БА в мире оценивается в 300 млн человек, к 2025 году ожидается увеличение числа больных до 400 млн человек.

К сожалению, современные стандарты терапии не дают нам возможность улучшить выживаемость среди пациентов с БА. Так, например, уровень смертности в связи с бронхиальной астмой возрос в странах Европы (Италия и Испания) в период с 1980 по 1996 гг. На сегодняшний день наиболее важным вопросом является улучшение уровня контроля над БА (рис. 1). Именно поэтому глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA) нацелена на достижение контроля над болезнью. Давайте задумаемся, сколько пациентов имеет ограничение повседневной активности, сколько просыпается ночью из-за приступов удушья, скольким требуется терапия «скорой помощи» более двух раз в неделю? К сожалению, большинство пациентов с бронхиальной астмой имеет вышеописанные симптомы. А если мы оценим этих

Таблица 1. Уровни контроля бронхиальной астмы (GINA, 2006)

Характеристики	Бронхиальная астма		
	контролируемая (все перечисленные)	частично контролируемая (любой эпизод в течение недели)	неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 раз в неделю)	> 2 раз в неделю	≥ 3 критериев частично контролируемой астмы в течение недели
Ограничение активности	Нет	Любое	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет	Любые	
Необходимость в приеме препаратов скорой помощи	Нет (≤ 2 раз в неделю)	> 2 раз в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	В норме	$< 80\%$ от должного или лучших персональных показателей	1 в неделю**
Обострения	Нет	≥ 1 в год*	

Примечание.

* Каждое обострение требует пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности.

** По определению, неделя с обострением — это неделя неконтролируемой БА.

пациентов с использованием критериев GINA, мы можем увидеть, что эти пациенты относятся к группе пациентов с неконтролируемой БА (табл. 1). Ведь, несмотря на увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), не удается достичь необходимой эффективности лечения и контроля. В 1998 г. Barnes P.J. и соавт. опубликовали обзор по использованию ИГКС у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Было показано, что в определенный момент достигается плато эффективности использования ИГКС, когда необходимо начинать применение других препаратов у этих пациентов. Более того, увеличение дозы ИГКС у детей влечет за собой увеличение риска адrenaловой супрессии. В 2003 г. Ранделл показал, что, начиная с дозы 200 мкг флутиказона, у пациентов наблюдаются отклонения в пробе с синактеном. В связи с этим можно предположить, что адrenaловая супрессия начинается с этих доз ИГКС. К тому же плато эффективности начинается также с этих доз гормонов (Randell T. et al., 2003).

Кроме того, использование любой формы гормональных препаратов связано с большим количеством возможных нежелательных явлений. Системные нежелательные явления ИГКС, начиная с дозы ИГКС более 2000 мкг/сутки по беклометазону дипропионату (БДП), сходны с таковыми для пероральных ГКС. У детей значительная гипоталамо-гипофизарно-адrenaловая супрессия может развиваться, начиная с дозы 800 мкг/сутки по БДП (> 50 случаев адrenaлового криза у детей на ИГКС) (Brown P.H. et al., 1991).

Как известно, базовой терапией пациентов с бронхиальной астмой является применение ГКС, которые влияют на воспалительный процесс. За последние годы было доказано, что иммуноглобулин Е (IgE) играет важную роль в атопическом процессе. В исследованиях было показано, что уровень IgE у детей, страдающих бронхиальной астмой выше, чем у взрослых пациентов.

За последние несколько лет пульмонологи и аллергологи получили возможность использовать инновационный метод лечения бронхиальной астмы — анти-IgE терапию. Моноклональные антитела — омализумаб (Ксолар) — связывают свободно циркулирующие IgE в крови, тем самым предотвращая аллергический каскад. 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. 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.

За последние годы доказано, что использование омализумаба позволяет сократить применение или снизить дозу назначаемых стероидов, как ингаляционных, так и системных, а также снизить уровень маркеров воспаления (Arbes S.J., 2007; Burrows B. et al., 1989; Borish L. et al., 2005; Noga O. et al., 2006).

На данный момент Ксолар зарегистрирован для лечения пациентов с атопической бронхиальной астмой в возрасте от 12 лет и старше. Он одобрен для применения у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой в США

и РФ. Однако, существует большое количество пациентов младше 12 лет с неконтролируемой бронхиальной астмой, и достижение контроля за течением бронхиальной астмы до сих пор является проблемой для этих пациентов и их лечащих врачей (рис. 2).

По этим причинам было проведено исследование IA05 — **самое крупное контролируемое исследование эффективности и безопасности омализумаба у детей, страдающих атопической БА**. Исследование IA05 длилось один год (результаты представлены на международной конференции Американского торакального общества (American Thoracic Society) в мае 2009 г. в Сан-Диего в США). Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование у детей в возрасте от 6 до 12 лет со среднетяжелой и тяжелой, неконтролируемой атопической бронхиальной астмой (рис. 3). Недостаточный контроль оценивался как наличие одного или более из нижеприведенных критериев:

Рис. 2. Показания для назначения омализумаба

**Омализумаб показан для применения
у пациентов с атопической бронхиальной астмой
в возрасте ≥ 12 лет**

- Омализумаб — первая и единственная анти-IgE терапия, одобренная для применения у пациентов с БА
- Омализумаб и тяжесть заболевания
 - **Европа:** для лечения недостаточно контролируемой **тяжелой атопической БА** у взрослых и подростков (≥ 12 лет)
 - **США:** для лечения недостаточно контролируемой **среднетяжелой, тяжелой атопической БА** у взрослых и подростков (≥ 12 лет)

**Использование омализумаба на данный момент
не показано у детей < 12 лет**

Рис. 3. Дизайн и критерии включения в исследовании IA05

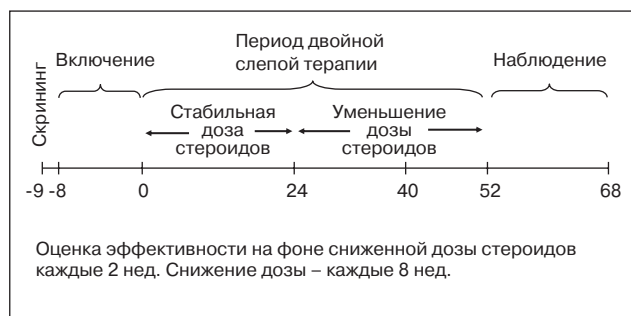
- **Дизайн:**
 - Годичное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование у детей (6–< 12 лет) с тяжелой — среднетяжелой персистирующей, плохо контролируемой БА
- **Критерии включения**
 - Верифицированная аллергия (кожный тест или RAST)
 - ≥ 12% увеличение ОФВ₁ после приема КДБА
 - Наличие обострений БА в анамнезе
 - Плохой контроль над симптомами БА (дневными и ночными), несмотря на прием ИГКС в дозе ≥ 200 мкг/сутки по флутиказону ДП (изолированно или в сочетании с другими препаратами для лечения БА)

Примечание.

RAST — радиоаллергосорбентный тест;

КДБА — короткодействующий β₂-агонист.

Рис. 4. Дизайн исследования IA05



- наличие дневных симптомов БА как минимум в течение 20 дней за последние 28 дней;
- пробуждение ночью из-за симптомов БА, требующее использования терапии «скорой помощи» для купирования симптомов в течение последних 4 недель периода включения;
- доза ИГКС более 200 мкг в день по флутиказону, или эквивалентная, за 12 недель до скрининга и в течение последних 4 недель периода включения перед рандомизацией.

Кроме того, если пациент регулярно получал длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) или пероральные ГКС, то такая терапия должна была быть начата более чем за 3 мес до скрининга. А у пациентов, принимающих пероральные ГКС, должно было быть более 1 обострения за время приема этих препаратов.

В исследовании участвовали 576 пациентов; 235 получали высокие дозы ИГКС и ДДБА (табл. 2). Средний уровень IgE составлял 469. Доза ИГКС в среднем составляла 515 мкг, 1,3% пациентов ежедневно получали системные ГКС.

В соответствии с руководством GINA почти все пациенты (99,7%), участвовавшие в этом исследовании, относились к группе неконтролируемой БА, несмотря на высокие дозы принимаемых ИГКС. Среднее значение

ОФВ₁ от должного 82–86% сочеталось с достаточно тяжелым течением БА у детей. У 76% пациентов (77% в подгруппе) наблюдались ночные симптомы, требующие терапии «скорой помощи» в среднем > 1 раза в неделю. У 75% пациентов (78% в подгруппе) наблюдались дневные симптомы, вызывающие дискомфорт и ограничение активности в течение 4 недель до рандомизации. В среднем, пациенты имели 2,6 клинически значимых обострений БА в течение года.

Дизайн исследования представлен на рис. 4. Начиналось оно девятинедельным периодом скрининга, затем происходила рандомизация и начиналась двойная слепая фаза исследования. Она длилась 52 нед; первые 24 нед были периодом стабильной терапии (т.е. дозы принимаемых гормонов не менялись), в последующие 28 нед врачи-исследователи снижали дозу используемых гормонов. После этого наступала фаза 14-недельного периода наблюдения.

Первичной конечной точкой было количество клинически значимых обострений бронхиальной астмы. Ухудшение симптомов БА оценивалось исследователем клинически, определялось как удвоение исходной дозы ИГКС и/или дополнительное использование системных гормонов.

Критериями клинической оценки обострения служили:

- снижение ПСВ или ОФВ₁ ниже 60% от лучшего индивидуального результата;
- снижение ПСВ более чем на 20% в сравнении с лучшим результатом;
- более чем 50%-е увеличение использования терапии «скорой помощи» за 24 ч как минимум в течение 2-х из 3-х последовательных дней;
- как минимум 2 ночных пробуждения в связи с симптомами БА, требующие использования терапии «скорой помощи», в течение 7 дней;
- любой другой специфический клинически значимый показатель.

Помимо этого исследователи оценивали частоту серьезных обострений, госпитализаций, проводилась также глобальная оценка лечения врачом и пациентом. Эти

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование IA05

	Всего IA05 (n = 576)	Высокие дозы ИГКС + ДДБА (n = 235)
Возраст (годы), среднее (SD)	8,6 (1,7)	9,0 (1,7)
Жен, %	32,3	34,5
Длительность БА, среднее (SD)	5,7 (2,6)	6,1 (2,8)
IgE (МЕ/мл), среднее (SD)	469,7 (338,0)	440,0 (321,0)
ОФВ ₁ [% от должного], среднее (SD)	86,4 (18,0)	82,1 (18,1)
ОФВ ₁ [% обратимости], среднее(SD)	25,1 (16,5)	28,0 (18,5)
ИГКС суточная доза, среднее (SD) (по флутиказону)	515,1 (285,4)	744,0 (262,7)
Использование ДДБА, %	67,4	100
Ежедневный прием ОГКС, %	1,3	2,6
Прием антилейкотриеновых препаратов, %	36,6	57,4

Примечание.

ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; SD — среднееквадратичное отклонение.



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.

Рис. 5. Снижение частоты обострений при приеме омализумаба в исследовании IA05

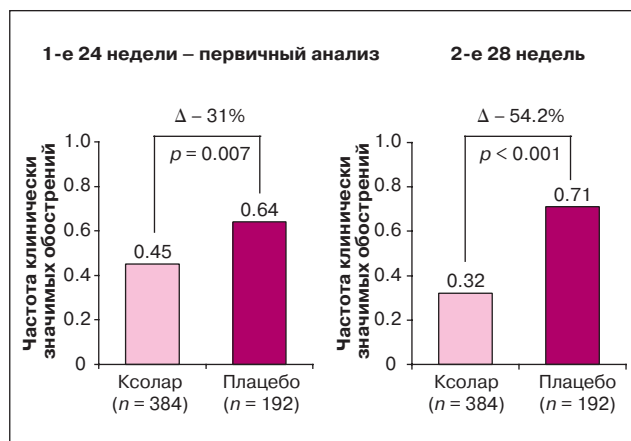
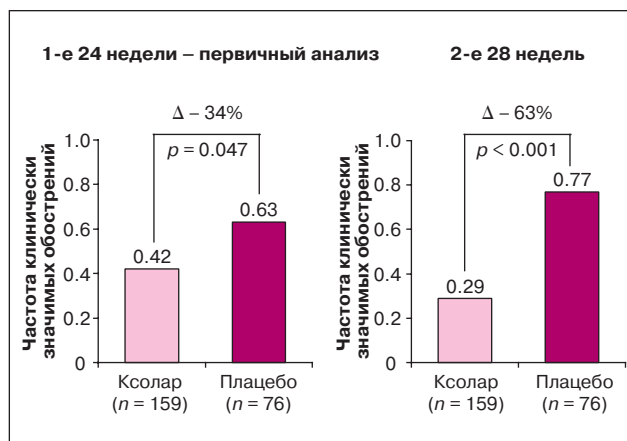


Рис. 6. Снижение частоты обострений при приеме омализумаба у пациентов, принимавших высокие дозы ИГКС и ДДБА



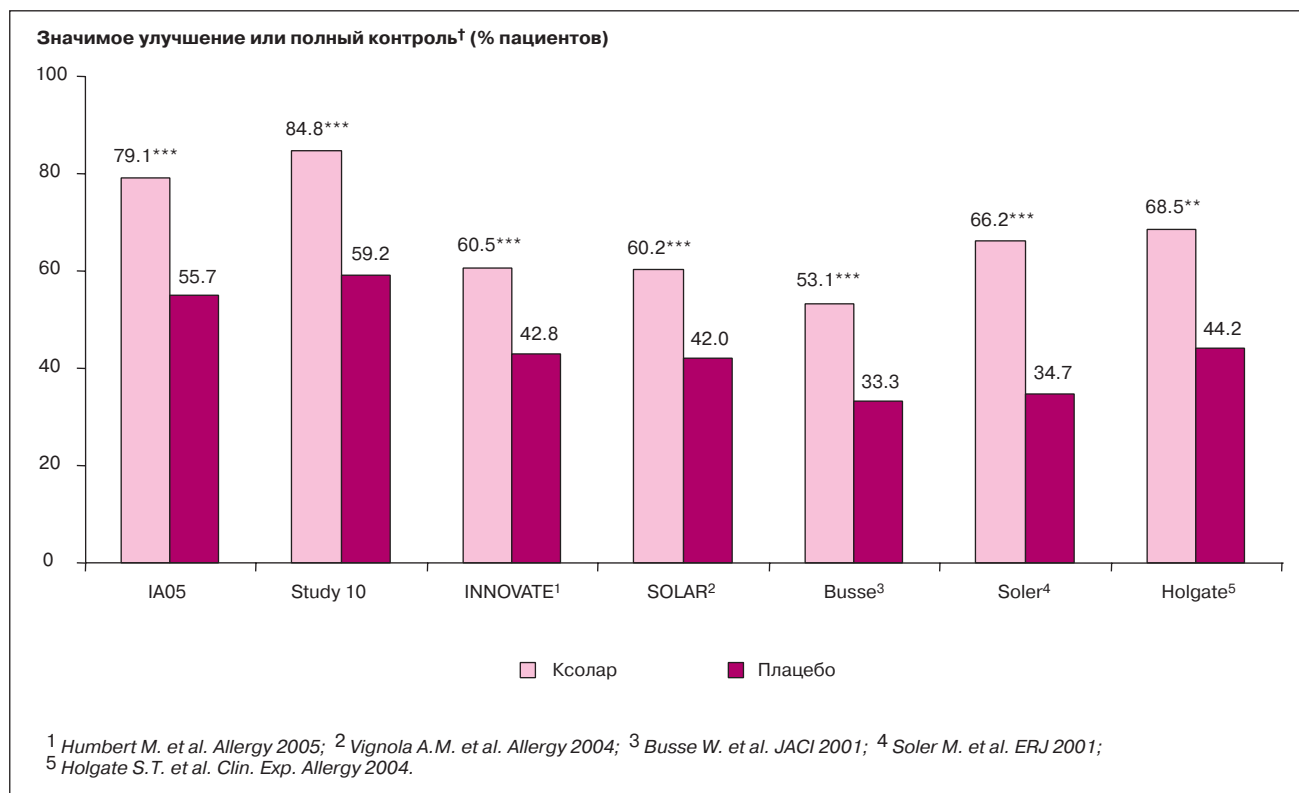
показатели служили вторичными конечными точками. Анализ первичных и вторичных конечных точек осуществлялся отдельно в подгруппе «плохо контролируемая БА при приеме высоких доз ИГКС и ДДБА».

При оценке эффективности были получены следующие результаты. Частота обострений бронхиальной астмы в течение первых 24 нед и в течение последующих 28 нед значительно снизилась. Общее снижение составило более чем 50% в сравнении с группой плацебо. Снижение было статистически достоверно (рис. 5). В подгруппе пациентов с высокими дозами ИГКС и ДДБА результаты были сопоставимы с основными. Частота обострений бронхиальной астмы снизилась более чем

на 60% в сравнении с группой плацебо. Это снижение было статистически достоверным (рис. 6). Было показано снижение уровня тяжелых обострений и госпитализаций в два раза. Такие же результаты были продемонстрированы ранее в исследованиях, проведенных у взрослых пациентов (Humbert M. et al., 2005; Vignola A.M. et al., 2004; Busse W. et al., 2001; Soler M. et al., 2001; Holgate S.T. et al., 2004).

Если посмотреть на общую оценку лечения врачом в основных исследованиях, проведенных по омализумабу, то можно увидеть, что в группе пациентов, получавших этот препарат, всегда отмечается значительно большее улучшение контроля бронхиальной астмы по сравне-

Рис. 7. Общая оценка проведенного лечения



нию с плацебо. Наибольшее улучшение было показано в педиатрических исследованиях (рис. 7) (Humbert M., et al., 2005; Vignola A.M., et al., 2004; Busse W. et al., 2001; Soler M. et al., 2001; Holgate S.T. et al., 2004).

Напомним, что обострения и тяжесть течения БА наиболее часто характеризуются снижением ОФВ₁. Однако этот показатель не всегда приемлем, когда мы говорим о детях, страдающих бронхиальной астмой. Есть довольно большое количество исследований, которые показали, что у большинства детей, страдающих бронхиальной астмой, уровень ОФВ₁ находится в пределах нормы. В данном исследовании средний показатель ОФВ₁ составил 86,4% от должного. В исследовании также оценивались обострения в связи с показателем ОФВ₁. В группе, где ОФВ₁ менее 80% — 143 пациента, в группе, где ОФВ₁ более 80% — 240 пациентов. Анализ полученных данных показал, что показатель ОФВ₁ не коррелирует с риском возникновения обострений.

Подводя итог по эффективности использования омализумаба при лечении БА у детей младше 12 лет (рис. 8), можно сказать, что у 31% пациентов отмечается значительное снижение количества обострений бронхиальной астмы в течение первых 24 нед лечения. В подгруппе пациентов с высокими дозами ИГКС и ДДБА снижение было сопоставимым — 24%. В течение последующих 28 нед исследования эффект проводимой терапии усиливался: 54% от общего числа пациентов и 63% в подгруппе с высокими дозами ИГКС и ДДБА. Достигнутый результат не был связан с начальным уровнем используемых ДДБА или уровнем ОФВ₁. Полученные результаты так же соотносятся с ранее проведенными исследованиями подростковых и взрослых популяций.

По полученным исследователями данным — омализумаб хорошо переносился пациентами. Различий по нежелательным явлениям в сравнении с группой плацебо отмечено не было. В группе омализумаба отмечалось меньшее количество серьезных нежелательных явлений (3,4%), чем в группе плацебо (6,6%). Данные по безопасности соответствовали ранее полученным результатам в других возрастных группах. Специально отслеживались нежелательные явления, которые были выявлены в предыдущих исследованиях у взрослых пациентов. В результате исследования не были отмечены появление злокачественных новообразований, тромбоцитопении или сывороточной болезни. Также не было отмечено большего риска развития возникновения анафилаксии в группе омализумаба по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, сегодня у нас есть новый подход к лечению неконтролируемой БА у детей, начиная с 6-летнего возраста (рис. 9). С помощью омализумаба мы можем

Рис. 8. Результаты по изучению эффективности омализумаба

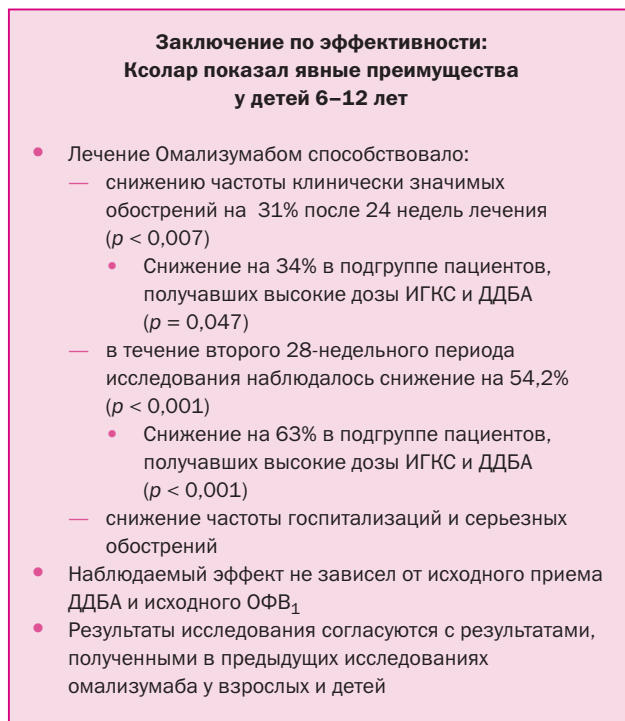
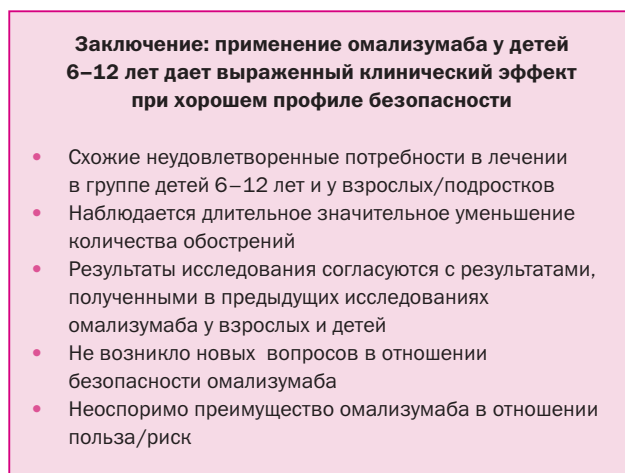


Рис. 9. Применение омализумаба у детей 6–12 лет



значительно снизить количество обострений. На данный момент у пациентов не выявлено нареканий со стороны безопасности при применении препарата Ксолар. Преимущества от применения препарата сопоставимы с результатами предыдущих исследований.

От редакции

Уважаемые коллеги! Предоставляем вашему вниманию доклад Громовой О.А., который прозвучал на симпозиуме «Дебаты в педиатрии», посвященном применению витаминов в педиатрии

О.А. Громова

Ивановская государственная медицинская академия

Витамины детям: «за» и «против»

Контактная информация:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Ивановской государственной медицинской академии, научный консультант Российского сотрудничающего центра Института микрорезультатов ЮНЕСКО

Адрес: 109652, Москва, Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15/16, **тел.:** (495) 346-32-75

Статья поступила: 11.07.2009 г., **принята к печати:** 14.07.2009 г.

112

Эпидемиологические исследования в России показывают значительную распространенность гиповитаминозов у детей (рис. 1). В связи с этим сохраняется актуальность оценки подходов к витаминологии в целом.

История отечественной витаминологии и микрорезультатологии по праву может претендовать на мировые приоритеты в открытиях. Наш соотечественник — выдающийся биохимик и практикующий врач-педиатр Н.И. Лунин — в 1880 г. впервые в мире обозначил обнаруженные им и присутствующие в пище в ничтожно малых количествах неизвестные вещества, как *абсолютно необходимые для жизни*. Печально, но при жизни Н.И. Лунина его открытие не было должным образом оценено. Ему не удалось продолжить исследовательскую работу. Он стал врачом-педиатром и в этом качестве приобрел известность и авторитет. Журнал «Педиатрия» в 1929 г. посвятил 50-летию юбилею врачебной, общественной, научной и преподавательской деятельности Н.И. Лунина отдельный номер, целиком составленный из статей его учеников. Примечательно, что *только в среде педиатров* было хорошо известно, какое выдающееся открытие сделал их коллега в начале своего творческого пути. Советские биохимики-витаминологи личностью Н.И. Лунина не интересовались, а организаторы 1-й Всесоюзной конференции по витаминам, проходив-

шей в Ленинграде в 1934 г., не знали, что Н.И. Лунин в то время жил и работал в том же городе, и даже не пригласили его принять участие в работе конференции [1].

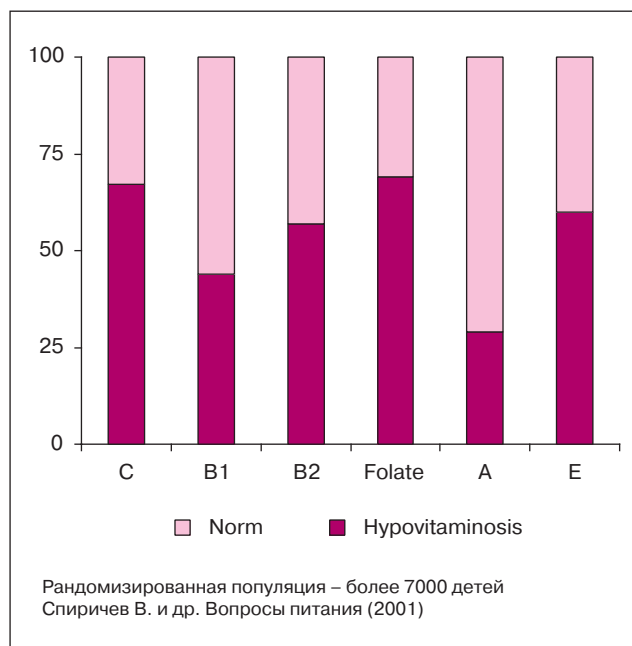
После исследований Н.И. Лунина официально пальма первенства исследований по витаминам перешла в Европу. В 1911 г. Каземир Функ сделал первое сообщение о выделении кристаллического активного вещества из рисовых отрубей, выделил особую химическую группу азотистых соединений, дал им обобщающее название «витамины», проделал гигантскую аналитическую работу, обобщил данные по витаминозависимым заболеваниям — бери-бери, цинге, пеллагре, рахиту. Статья К. Функа под названием «Этиология болезней недостаточности» (*The etiology of the deficiency diseases*) вышла в июне 1912 г. Два года спустя К. Функ (1914) издал первую в мире монографию под названием «Витамины» [2, 3]. Почти одновременно с вышеупомянутой статьей К. Функа, в июле 1912 г., была опубликована большая работа известного английского биохимика Ф.Г. Хопкинса. За открытие витаминов, в т.ч. за работы по выделению водо- и жирорастворимых витаминов, Хопкинс и его коллега Эйкман в 1929 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. В своей Нобелевской речи Ф.Г. Хопкинс признал, что *самые первые экспериментальные доказательства существо-*

O.A. Gromova

Ivanovo State Medical Academy

Vitamins for children: yes or no?

Рис. 1. Гиповитаминозы у детей



вания витаминов были получены российским ученым Н. И. Луниным.

В последующем, отечественная школа витаминологии проявила себя на очень высоком уровне. Но в связи с политической обстановкой в 20–90 годы практически никакие исследования из России не признавались как приоритетные (также, как и «пенициллиновый спор» Ермольевой и Флеминга). Советский биохимик Н. А. Бессонов на 5 лет раньше выделил в чистом виде витамин С (1922), нежели гениальный венгерский ученый Альберт Имре Сент-Дьерди (1927). Сент-Дьерди выделил антицинготный витамин из цитрусовых, красного перца и из надпочечников, а Н. А. Бессонов — из капустного сока. Нобелевскую премию за открытие витамина С в 1937 г. дали Сент-Дьерди — личности поистине планетарного масштаба. В Нобелевской речи ученый с благодарностью перечислил своих российских предшественников — Н. И. Лунина и Н. А. Бессонова [4, 5].

Фундаментальные работы по витаминам выполнены школами академика АМН СССР Б. А. Лаврова, члена-корреспондента АМН СССР А. А. Шмидта, профессора Т. Т. Березова, профессора Б. Ф. Коровкина, академика АН СССР А. Н. Баха, в честь которого утверждена международная премия за выдающиеся открытия в области биохимии, академика АН и АНМ СССР А. Н. Опарина, автора теории происхождения жизни на Земле др. А. Н. Опарин, по личному приказу И. В. Сталина, за отличное выполнение заданий правительства по снабжению Красной Армии витаминными концентратами и предотвращение авитаминозов и гиповитаминозов в действующей армии в 1944 г. награжден орденом Трудового Красного Знамени. Профессора М. С. Маслов (1885–1961) и А. Ф. Тур (1894–1974) продолжили работу Лунина и практически описали многие витамины, например, А, С, D, В.

Одним из направлений работы лаборатории витаминов и минералов НИИ питания РАМН, долгие годы возглавляемой д. б. н., профессором В. Б. Спиричевым, является

изучение эпидемиологии витаминной обеспеченности россиян, витаминизация жителей различных регионов России (например, программа «Дети Севера»), а также витаминизация беременных женщин и детей. Большую работу в этом направлении проводят НИИ питания Сибирского отделения РАМН (Красноярск), Научный центр здоровья детей РАМН, многие другие научные структуры. По-прежнему активно разрабатываются специальные комплексы витаминов и минералов для профилактики в целом и для решения узконаправленных задач (профилактика заболеваний органов зрения, профилактика рахита, астении, компенсация дефицита цинка, магния, кальция, йода, селена и т. д.).

Хотя мы и привыкли полагать, что витамин А — это «зрение», витамин В₆ — «судороги», витамин В₁₂ — «мегалобластическая анемия», витамин С — «цинга», а витамин D — «рахит», убедительно доказано, что каждый витамин обладает целым спектром физиологических эффектов, а лучший лечебный результат достигается при их комплексном применении [6, 7]. В педиатрии витамины используются не только для поддержания собственного гомеостаза, но и для инициации всей программы развития ребенка. Например, дефицит витамина А задерживает развитие ткани, что может проявляться недостаточным ростом ребенка. Учитывая фундаментальную роль витаминов в физиологии человека, вопрос рассмотрения всех «за» и «против» витаминов в педиатрии несколько искусственен. Витамины, несомненно, требуются для человеческого организма, особенно для развивающегося. Вопрос только, в каком количестве и в какой комбинации их применять.

Рассуждения типа «синтетические витамины неэффективны», «витамины вызывают рак», «положительный эффект витаминов не подтверждается эпидемиологическими исследованиями» и т. д. противоречат научным биохимическим, физиологическим и клиническим исследованиям и распространяются недостаточно компетентными журналистами. Для многих демагогия «желтой» прессы кажется более убедительной, чем научные факты. К сожалению, это касается и некоторых «ученых»!

В качестве примера необходимости применения витаминов можно привести известный синергизм действия витаминов группы В (витамин В₆, фолиевая кислота, витамин В₁₂), а также риски гиповитаминоза этой группы: гипергомоцистеинемия у детей, острые детские лейкозы, нейробластомы, формирование тучности и др. При этом имеются несомненные доказательства положительного эффекта применения фолатов в подобных ситуациях.

Витамины необходимы клеточным белкам для их метаболизма. Химически чистые препараты витаминов точностью дозировки превышают подобные качества пищевых продуктов. Многократно доказана необходимость применения витаминов при бери-бери, цинге, мегалобластической анемии, рахите и других гипо- и авитаминозах. В больших человеческих популяциях гиповитаминозы, спровоцированные социальными обстоятельствами, весьма нередки и вызывают рост обычной заболеваемости. И наоборот, витаминная профилактика способствует ее снижению [8, 9]. Следует помнить, что метаболизм клетки — это, в основном, обмен протеинов, а обеспечивается он почти полностью ферментами. Ферменты не «работают» без кофакторов, которые в большинстве случаев являются витаминами [10].

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.»



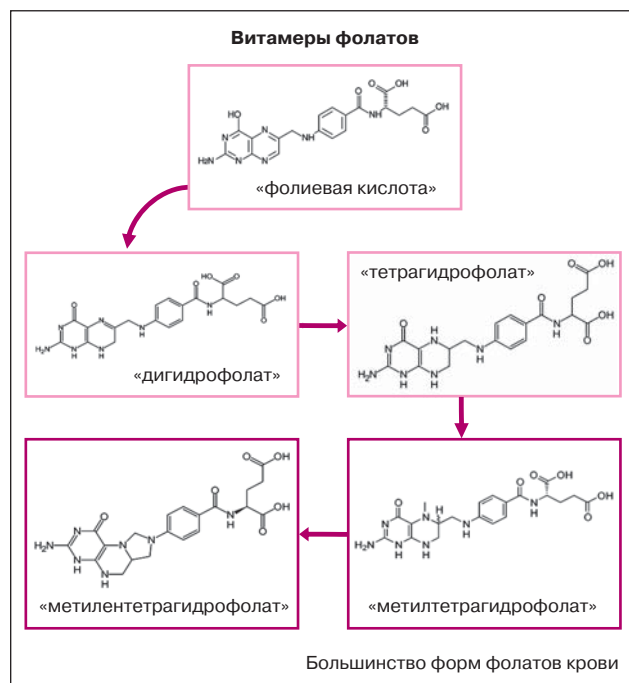
*Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.*

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

Рис. 5. Сравнительные величины суточной дозы фолиевой кислоты в препарате и в различных пищевых продуктах



Рис. 6. Витамины фолиевой кислоты



Несомненно, важен индивидуальный подход в проведении витаминотерапии в педиатрии. Например, специально с учетом возраста детей разработана линия Пиковит: 1–3 года — Пиковит сироп; 4–7 лет — Пиковит таблетки, покрытые оболочкой; 7–14 лет — Пиковит форте. Пиковит таблетки, покрытые оболочкой (пастилки), и Пиковит сироп рекомендуются к применению ведущими специалистами Союза педиатров России. Пиковит таблетки, покрытые оболочкой (пастилки), прошли апробацию у детей с аллергическими болезнями в двух ведущих центрах страны: в НЦЗД РАМН (г. Москва, 2007–2009 гг.) и на кафедре педиатрии Военно-медицинской академии им С. С. Кирова

(г. Санкт-Петербург, 2006–2008 гг.). В процессе лечения у детей компенсировались гиповитаминозы, а случаев аллергии на компоненты препарата и/или обострения у детей с аллергическими болезнями не отмечено. Таким образом, следует полагать, что витамины — это не лекарство (фармацевтический препарат) в обычном понимании, а эссенциальный компонент клеточного метаболизма. Витамины у ребенка эффективны преимущественно при гиповитаминозах (авитаминозах), которые нередко социально обусловлены. Профилактическое применение витаминов в педиатрии актуально и, по-прежнему, необходимо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Любарев А.Е. Витамины, Биология, — 1998. — № 23. — С. 2–9.
2. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. и др. Микро-нутриенты в питании здорового и больного человека. — М., «Колос», 2002. — 423 с.
3. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник для провизоров и фармацевтов. — М., 2005. — 239 с.
4. Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1999. — 232 с.
5. Громова О.А. Витамин С. Аналитический обзор // Эстетическая медицина. — 2007. — № 1. — С. 13–24.
6. Bolander F.F. Vitamins: not just for enzymes // Curr. Opin. Investig. Drugs. — 2006. — V. 7 (10). — P. 912–915.
7. Терпуан Т. Взаимодействие витаминов. — М.: Мир, 1969. — 372 с.
8. Rang, Dale, Ritter, Moore. Pharmacology, 5th ed. — Churchill Livingstone, 2003.
9. Katzung. Basic and clinical pharmacology // Prentis. Hall Pub. — 1998.
10. Lehninger, Nelson, Cox. Principles of Biochemistry, 4th edition. — Freeman, 2009.
11. Grosse S.D., Collins J.S. Birth Defects // Res. A Clin. Mol. Teratol. — 2007. — V. 79 (11). — P. 737–742.
12. Pitkin R.M. Folate and neural tube defects // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — V. 85 (1). — 285S–88S.
13. O'Neill J. Do folic acid supplements reduce facial clefts? // Evid. Based. Dent. — 2008. — V. 9 (3). — P. 82–83.
14. Raiten D.J., Fisher K.D. Assessment of folate methodology used in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988–1994).
15. Solon O., Riddell T.J., Quimbo S.A. et al. Associations between cognitive function, blood lead concentration, and nutrition among children in the central Philippines // J. Pediatr. — 2008. — V. 152 (2). — P. 237–243.

Д.И. Садыкова, И.Я. Лутфуллин

Казанский государственный медицинский университет Росздрава

Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией

Контактная информация:

Садыкова Динара Ильгизаровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и постдипломного образования Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420141, Казань, ул. Кул-Гали, д. 2-8, тел.: 8 (843) 263-92-07, e-mail: lutfullin@list.ru

Статья поступила: 10.02.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Изучено качество жизни подростков в возрасте от 14 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией с использованием опросника MOS SF-36. Результаты исследования свидетельствуют о значительном снижении показателей как психического, так и физического здоровья подростков. Установлено, что уровень артериального давления — не единственный фактор, определяющий снижение качества жизни подростка с эссенциальной артериальной гипертензией. Снижение качества жизни в наибольшей степени характерно для подростков с лабильной артериальной гипертензией: отмечалось по всем 8 шкалам опросника. У подростков со стабильной артериальной гипертензией достоверное снижение уровня качества жизни отмечено только по 6 из 8 изученных шкал. Физическая активность подростков как со стабильной, так и с лабильной артериальной гипертензией была ограничена в одинаковой степени, однако психоэмоциональное состояние чаще страдало у подростков с лабильной артериальной гипертензией. По мнению авторов, выявленные различия свидетельствуют о разной степени вовлеченности психосоматических механизмов в развитие артериальной гипертензии и необходимости индивидуального подхода к ведению данного контингента подростков.

Ключевые слова: качество жизни, эссенциальная артериальная гипертензия, подростки.

Частота артериальной гипертензии в педиатрической практике достигает весьма высоких значений [1–3]. Несмотря на прогресс в изучении эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков, некоторые аспекты болезни остаются малоизученными.

В частности, это касается качества жизни таких больных. Его изучение имеет высокую практическую ценность. Например, известно, что гипотензивный эффект не всегда приводит к улучшению общего состояния, а иногда даже ухудшает его, снижая работоспособность,

D.I. Sadykova, I.Ya. Lutfullin

Kazan State Medical University

The quality of life of children with essential arterial hypertension

The quality of life of adolescents aged 14 to 17 with essential arterial hypertension has been studied using the questionnaire MOS SF-36. The results of the study indicate a significant drop in both mental and physical health of adolescents. It has been established that the level of arterial blood pressure is not the only factor determining a deteriorated quality of life of adolescents with essential arterial hypertension. A deterioration in the quality of life is most characteristic of adolescents with labial arterial hypertension: this was found on all of the 8 scales in the questionnaire. In adolescents with stable arterial hypertension, a definite reduction in the quality of life was revealed only on six out of 8 scales examined. Physical activity in adolescents both with stable and labial arterial hypertension was limited to the same extent, however, psychoemotional stress was more common in adolescents with labial arterial hypertension. In the authors' view, the revealed differences indicate the different extent to which psychosomatic mechanisms are involved in the development of arterial hypertension and a need for tailor-made approach to treating this category of adolescents.

Key words: the quality of life, essential arterial hypertension, adolescents.

что влияет на приверженность к терапии [4, 5]. Условием высокой приверженности больных к лечению является сохранение «ощущения нормальной жизни» — высокого уровня качества жизни [6], поэтому все рекомендации лечебно-профилактического характера необходимо назначать, принимая во внимание их влияние на психоэмоциональное состояние, социальную активность и течение болезни индивидуально у каждого пациента с эссенциальной артериальной гипертензией.

Целью нашего исследования было изучить качество жизни подростков 14–17 лет с повышенным уровнем артериального давления (АД). Был обследован 101 подросток (39 девушек и 62 юноши) с эпизодами повышения АД, превышающими 95 перцентиль для соответствующего возраста, роста и пола, согласно методическим рекомендациям НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. Пациенты с симптоматической артериальной гипертензией

в исследование не включались. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью аппарата для суточного мониторинга АД Oscar 2 для системы «BPLab». Показатели СМАД анализировались с учетом современных рекомендаций по оценке суточного ритма АД у детей и подростков [7]. По результатам СМАД было выделено 3 группы: подростки с феноменом «гипертензии белого халата» ($n = 32$), пациенты с лабильной артериальной гипертензией ($n = 33$), пациенты со стабильной артериальной гипертензией ($n = 36$). Группу сравнения составили 38 практически здоровых подростков. Качество жизни оценивалось по адаптированному и валидизированному для жителей России опроснику общего типа MOS SF-36. Показатели качества жизни, полученные при анкетировании подростков, представлены в таблице. Нами было выявлено снижение качества жизни, отличающееся при различных формах АГ.

Таблица. Показатели качества жизни подростков с повышением уровнем артериального давления и группы сравнения ($M \pm \delta$)

Изученные шкалы	Здоровые ($n = 38$)	ФГБХ ($n = 32$)	ЛАГ ($n = 33$)	САГ ($n = 36$)	Достоверность различий
	1	2	3	4	
Физическое функционирование	$86,5 \pm 8,4$	$81,8 \pm 9,4$	$69,0 \pm 8,6$	$64,4 \pm 9,7$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	$80,7 \pm 6,5$	$82,8 \pm 8,2$	$71,5 \pm 7,3$	$68,3 \pm 9,6$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$
Интенсивность боли	$83,4 \pm 6,7$	$72,7 \pm 6,3$	$57,2 \pm 8,6$	$51,5 \pm 7,6$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-3,4} < 0,05$
Общее здоровье	$73,2 \pm 8,2$	$61,9 \pm 6,1$	$48,5 \pm 9,0$	$50,3 \pm 8,8$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-3,4} < 0,05$
Физический компонент здоровья	$80,5 \pm 9,4$	$76,8 \pm 10,9$	$59,5 \pm 10,7$	$56,2 \pm 8,4$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-3,4} < 0,05$
Жизненная активность	$81,6 \pm 10,7$	$61,2 \pm 7,3$	$51,3 \pm 8,1$	$69,7 \pm 9,4$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Социальное функционирование	$90,7 \pm 7,6$	$87,1 \pm 8,6$	$77,5 \pm 7,1$	$76,1 \pm 8,0$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	$79,1 \pm 8,2$	$73,7 \pm 8,4$	$64,2 \pm 6,3$	$71,5 \pm 10,2$	$p_{1-3} < 0,05$
Психическое здоровье	$77,5 \pm 7,8$	$69,8 \pm 11,7$	$66,8 \pm 5,2$	$73,9 \pm 6,1$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} = 0,0569$
Психический компонент здоровья	$78,5 \pm 6,3$	$74,4 \pm 10,1$	$63,5 \pm 8,3$	$69,2 \pm 7,4$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{3-2,4} < 0,05$

Примечание.

ФГБХ — феномен «гипертензии белого халата»; ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия; САГ — стабильная артериальная гипертензия.

Физическое функционирование в группах подростков со стабильной и лабильной АГ было достоверно ниже, чем у здоровых детей. Аналогичные изменения, обусловленные физическим состоянием, обнаруживались по шкале ролевого функционирования. Критерий интенсивности боли, оценивающий частоту возникновения и силу болей, адаптации/деадаптации к ней, был снижен во всех изучаемых группах по сравнению со здоровыми сверстниками. Кроме того, значения данной шкалы в группе подростков с лабильной и стабильной АГ статистически не отличались друг от друга и были достоверно ниже показателя группы подростков с феноменом «гипертензии белого халата». Общее состояние здоровья во всех изучаемых группах было ниже данных группы сравнения; показатели в группах лабильной АГ и стабильной АГ не отличались достоверно между собой и были достоверно ниже аналогичного показателя для подростков с феноменом «гипертензии белого халата».

Жизненная активность — это компонент психического здоровья, низкие показатели которого указывают на утомление пациента. Значения этой шкалы у всех подростков с повышением АД были достоверно ниже здоровых, при этом наименьшие показатели были получены в группах подростков с лабильной артериальной гипертензией и с феноменом «гипертензии белого халата». В группе стабильной артериальной гипертензии данный показатель был достоверно выше аналогичного показателя для подростков из группы лабильной АГ. Сравнительный анализ социального функционирования показал достоверное снижение этого аспекта качества жизни в группах со стабильной АГ и лабильной АГ по сравнению с группой здоровых подростков. Ограничение повседневной активности вследствие ухудшения эмоционального состояния, измеряемое шкалой ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием,

отмечалось в группе лабильной АГ в сравнении со здоровыми. Психическое здоровье было достоверно ниже только в группе подростков с лабильной АГ.

Анализ параметров качества жизни подростков с различными формами артериальной гипертензии свидетельствует о его значительном снижении по шкалам, характеризующим как психическое, так и физическое здоровье. В наибольшей степени снижение качества жизни характерно для подростков с лабильной АГ. Физическая активность подростков со стабильной АГ и лабильной АГ ограничена в одинаковой степени, однако психоэмоциональное состояние чаще страдает у подростков с лабильной АГ. При сравнении суммарных показателей качества жизни — физического и психического компонентов здоровья, обозначенные выше тенденции становятся более наглядными. Физический компонент здоровья подростков со стабильной АГ и лабильной АГ близки по значению и достоверно ниже, чем в группе сравнения. Данный показатель для группы подростков с феноменом «гипертензии белого халата» статистически не отличается от значений здоровых подростков. Психический компонент здоровья достоверно снижен по сравнению со здоровыми подростками в группах стабильной и лабильной артериальной гипертензии, при этом минимальный показатель отмечен у подростков с лабильной АГ, а в группе подростков с феноменом «гипертензии белого халата» он не отличается от уровня здоровых подростков.

Таким образом, уровень артериального давления — не единственный фактор, влияющий на характер течения болезни у подростка. Выявленные при исследовании различия у подростков с лабильной АГ и стабильной АГ свидетельствуют о разной степени вовлеченности психосоматических механизмов в развитие АГ и необходимости индивидуального подхода к ведению данного контингента подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 2. — С. 16–20.
2. Розанов В.Б., Александров А.А., Шугаева Е.Н. и др. Результаты десятилетнего проспективного исследования для оценки трекинга и детрекинга артериального давления у мальчиков-подростков // Лечебное дело. — 2006. — № 3. — С. 47–54.
3. Леонтьева И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 38–45.
4. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 92–95.
5. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных с гипертонической болезнью // Кардиология. — 1989. — № 9. — С. 43–45.
6. Townsnes A., Hunt T., Wuke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use // BMJ. — 2003. — V. 327. — P. 1–6.
7. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов. Приложение 1 к журналу «Педиатрия». — 2003. — № 2. — 31 с.

Письмо в редакцию

Передаю большую благодарность профессору Баранову и профессору Намазовой за предоставленную возможность участвовать работе Московского IV Европейского конгресса педиатров! Я убежден, что это был абсолютный успех! Я смог насладиться и научной, и изумитель-

ной социальной программой. Кроме того, хочу сказать, что организация конгресса была превосходна. Еще раз спасибо. Надеюсь, что у меня будет возможность посетить Москву еще раз, так как в этой раз в связи с большой занятостью научной частью Конгресса я смог осмотреть

только небольшую часть этого замечательного города.

Наилучшие пожелания!

Petr Pohunek,
руководитель отдела респираторных
болезней педиатрической клиники
Университета Праги (Чехия)

Е.В. Антонова¹, Н.И. Макеев¹, В.А. Родионов²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Городская клиническая больница, Жуковский

Особенности отношения подростков к физической культуре и спорту

Контактная информация:

Макеев Николай Иванович, аспирант отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (965) 232-37-30, e-mail: resol@yandex.ru

Статья поступила: 05.04.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

В последние годы значительно снизилась роль физической культуры и спорта в оздоровлении молодежи, упал общественный престиж занятий физической культурой с целью оздоровления и укрепления здоровья. В статье приведены результаты изучения отношения к физической культуре и спорту 310 учащихся старших классов общеобразовательных школ г. Жуковского Московской области в рамках программы исследования особенностей здоровьесберегающего поведения подростков. Наряду с низкой спортивной активностью, большинство детей этого возраста вообще не делают утреннюю гимнастику. Вместе с тем, их общая двигательная активность также находится на низком уровне. Сидячий образ жизни становится приоритетным направлением в развитии молодого поколения.

Ключевые слова: подростки, отношение к спорту, двигательная активность.

Физическая культура и спорт являются социально значимым видом деятельности, который отвечает потребностям формирующейся личности и обеспечивает ее успешную социализацию [1].

В последние годы значительно снизилась роль физической культуры и спорта в оздоровлении молодежи, упал общественный престиж занятий физической культурой с целью оздоровления и укрепления здоровья, сократились возможности для занятий физкультурой и спортом [2]. У основной массы населения отсут-

ствует потребность в занятиях физической культурой [3]. Переориентация тенденций современной моды на модели поведения с ограничением двигательной активности может стать наиважнейшей причиной потери здоровья среди детей и подростков.

В статье приведены результаты изучения отношения к физической культуре и спорту 310 учащихся старших классов общеобразовательных школ г. Жуковского в рамках программы исследования особенностей здоровьесберегающего поведения подростков. Исследование

E.V. Antonova¹, N.I. Makeev¹, V.A. Rodionov²

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

² Town of Zhukovsky Clinical Hospital

Specifics of adolescent attitude to physical training and sports

Over the past years, the role of physical education and sports in youth health improvement has deteriorated, the public status of physical training for purposes of health improvement and promotion has fallen. The article outlines the results of a study of attitudes to physical education and sports among 310 senior grades in secondary schools of the town of Zhukovsky in Moscow region under the program of research into health-saving behaviours in adolescents. Along with a low sports activity most adolescents of both sexes do not do morning exercises at all. At the same time, their overall motor performance is also at a very low level. The sedentary life style becomes a dominant feature in the development of younger generation.

Key words: adolescents, attitude to sports, motor performance.

проводилось методом анкетирования с помощью комбинированного опросника, в состав которого включено определение параметров здоровьесберегающего поведения, склонности к реализации различных форм девиантного поведения и фактора «социальной желательности» (предрасположенности давать о себе достоверную информацию).

Независимо от пола, большинство опрошенных респондентов занимаются спортом несколько раз в неделю (табл. 1). Среди мальчиков достоверно больше ($p < 0,05$) доля тех, кто занимается спортом ежедневно и меньше тех, кто занимается спортом очень редко. Ответ «несколько раз в неделю», как правило, означал плановые занятия спортом на уроках физкультуры в школе.

Наряду с низкой спортивной активностью, большинство подростков обоего пола вообще не делают утреннюю гимнастику, и менее 5% делают ежедневно (табл. 2). В целом, мальчики делают утреннюю гимнастику чаще, чем девочки.

Распределение причин, мешающих подросткам делать утреннюю гимнастику, отражено в табл. 3. Большинство девочек в качестве доминирующей причины указывали на недостаток времени, а мальчики — на лень. Следует отметить, что определенную настороженность вызывает значительный процент подростков, выбравших ответ «не вижу необходимости», что говорит о низком уровне медицинской информированности и недостаточном понимании основ физической культуры.

Изучение двигательной активности подростков может иметь большое значение для прогноза состояния их здоровья в более старшем возрасте. Информация об отношении к физической культуре и спорту не отражает истинного объема двигательной активности подростков. Поэтому при составлении анкеты было решено включить вопросы о том, на что преимущественно подростки тратят свое время.

Большинство подростков проводят на свежем воздухе 1–2 часа в день (табл. 4). Причем девочки тратят на это достоверно меньше времени ($p < 0,05$).

На приготовление домашнего задания большинство респондентов, независимо от пола, тратит 1–2 часа (табл. 5). Девочки достоверно чаще ($p < 0,05$) тратят на приготовление домашнего задания более 4-х часов и в целом проводят больше времени за этим занятием. Большое влияние на ограничение двигательной активности оказывает работа за компьютером и просмотр телевизионных передач. Большинство подростков смотрят телевизор менее двух часов в день, в то же время не менее 12% уделяет этому занятию больше 4-х часов. В основном мальчики предпочитают развлекательные телепрограммы, а девочки — музыкальные (табл. 6).

Длительная работа за компьютером может приводить к нарушениям зрения и другим заболеваниям, связанным с электромагнитным облучением и долгим пребыванием в сидячем положении. Большинство подростков проводит за компьютером от 2 до 4 часов ежедневно и около четверти тратят на это более 4-х часов. При сравнении этих результатов с данными по шкале «склонность к реализации аддиктивного (зависимого) поведения» было выявлено, что мальчики, которые проводят за компьютером более 2-х часов в день, превышают средний уровень по данной шкале в 20% случаев, а те, кто проводит за компьютером до 2-х часов в день — все-

Таблица 1. Спортивная активность подростков (частота занятий спортом)

Частота занятий спортом	Мальчики	Девочки
Очень редко	23,3%*	41,5%*
Несколько раз в нед	49,6%	51,7%
Ежедневно	27,1%*	6,8 %*

Примечание.

* Различия между группами достоверны (здесь и в табл. 2–7).

Таблица 2. Частота выполнения подростками утренней гимнастики

Частота	Мальчики	Девочки
Не делают вообще	52,6%	67,2%
Делают редко	32,3%	30,5%
Делают часто	10,5%*	3,4%*
Делают ежедневно	4,5%	3,4%

Таблица 3. Причины, которые мешают подросткам делать утреннюю гимнастику (от общего процента ответов)

Причины	Мальчики	Девочки
Не хватает времени	37,2%	45,2%
Лень	40,1%	38,7%
Нет условий	0,7%	3,8%
Не видят необходимости	21,9%*	12,4%*

Таблица 4. Время, которое подростки ежедневно проводят на свежем воздухе

Время	Мальчики	Девочки
Более 4-х часов	27%	21,3%
2–4 часа	40,7%	31,3%
1–2 часа	22%	27,4%
Менее часа	10,3%*	20,1%*

Таблица 5. Время, которое подростки тратят на приготовление домашнего задания

Время	Мальчики	Девочки
Более 4-х часов	4,2%*	12,9%*
2–4 часа	29,7%	31,9%
1–2 часа	45,8%	40,5%
Менее часа	20,3%	14,7%

Таблица 6. Виды телепередач, которым подростки отдают предпочтение

Время	Мальчики	Девочки
Музыкальные	23,2%*	44,1%*
Развлекательные	42,6%	33,6%
Информационные	26,5%*	16,6%*
Свой вариант ответа	7,7%	5,7%

Таблица 7. Предпочтения подростков при работе с компьютером

Предпочтения	Мальчики	Девочки
Интернет	46,7%*	63,9%*
Компьютерные игры	33,7%*	5,4%*
Приготовление домашнего задания	11,2%*	26,7%*
Свой вариант ответа	8,3%	4%

го в 5,2% ($p < 0,001$). У девочек подобных взаимосвязей выявлено не было. Данная шкала отражает предрасположенность испытуемых к уходу от реальности посредством изменения своего психического состояния, склонность к иллюзорно-компенсаторному способу решения

личностных проблем. Кроме того, высокие показатели по данной шкале свидетельствуют об ориентации на чувственную сторону жизни, о наличии «сенсорной жажды», о гедонистически ориентированных нормах и ценностях [4]. Согласно результатам нашего исследования, существуют значительные гендерные различия в предпочтениях при занятиях с компьютером. Девочки чаще отдают предпочтение Интернету, а мальчики компьютерным играм (табл. 7).

Тенденции последних лет показывают, что проблема компьютерной и Интернет-зависимости, зависимости от мобильной связи достойна быть выделенной в самостоятельную нозологическую форму; она может рассматриваться не только как явная угроза психическому здоровью, но и как причина увеличения общей заболеваемости у подростков [5]. Термин «компьютерная зависимость» определяет патологическое пристрастие человека к работе или проведению времени за компьютером. В основе формирования патологического пристрастия к компьютеру лежит нарушение психических механизмов восприятия мира и обработки информации. Уровень развития компьютерной техники и программного обеспечения на данный момент создают иллюзию реальности, в которую погружается человек, работающий за компьютером [6]. Все это может оказывать самое неблагоприятное воздействие на соматическое и психическое здоровье подростков.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что двигательная активность подростков находится на предельно низком уровне. Сидячий образ жизни становится к сожалению, основным времяпрепровождением молодого поколения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабачков В. А., Тюленов С. Ю., Куренцов В. А. Информационно-образовательная кампания по развитию национальной системы детско-юношеского спорта // Социология молодежи. — 2003. — № 1. — С. 31.
2. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки. — М., 2003. — С. 196.
3. Жуков Г. Н. К вопросу об управлении здоровьем населения: взгляд практического врача // Сов. здравоохранение. — 1990. — № 11. — С. 16–21.
4. Орел А. Н. Проблемы измерения психологических характеристик девиантного поведения. Стендовый доклад. — Вологда. Центр гуманитарных исследований и консультирования «Развитие».
5. Young K., Pistner M., O'Mara J. et al. Cyber-Disorders: The Mental Health Concern for the New Millennium. — 107th APA convention, August 20, 1999. University of Pittsburgh.
6. Юсуф Ибрахим Ахмед. Чатовая зависимость как психосоциальная проблема в Эфиопии: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М.: МГУ им. М. В. Ломоносова, 1991. — 129 с.

Письмо в редакцию

Уважаемый профессор Баранов!

Я хотел бы поблагодарить за приглашение и возможность выступить о перспективах ЕМЕА по вопросам педиатрических клинических исследований на IV Европейском конгрессе педиатров. Сессия по педиатрической фармакологии собрала много слушателей, несмотря на тот факт, что это традиционно «трудная» тема, конкурирующая со всеми другими интересными клиническими презентациями.

Я был очень впечатлен вашим Конгрессом, организацией и также большим интересом со стороны российских коллег. У меня было много интересных дискуссий и с коллегами из России, а также с делегатами со всех континентов. Я, безусловно, восхищен церемонией открытия, речью Президента России, который подчеркнул важную роль педиатров и педиатрии, а также Вашим городом, мне повезло увидеть по крайней мере некоторые из

удивительных культурных достопримечательностей Москвы.

Благодаря Вам и Вашей команде я приобрел огромный профессиональный и личный опыт!

С наилучшими пожеланиями
Ralph Bax, научный руководитель отдела
педиатрических препаратов
(Англия, Европейское агентство
лекарственных средств EMEA)

А.Ю. Томилова, Р.М. Торшхоева, А.К. Геворкян, Н.И. Вознесенская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность применения мометазона фууроата при atopическом дерматите у детей

Контактная информация:

Томилова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 03.06.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

В статье освещен вопрос терапии atopического дерматита местными глюкокортикостероидами. Приведены параметры «идеального» топического кортикостероида: сильное противовоспалительное действие, низкая системная биодоступность, быстрое начало действия, минимальные побочные эффекты, многообразие лекарственных форм. Описаны результаты ряда клинических исследований эффективности и безопасности применения у детей мометазона фууроата, фармацевтического препарата, достаточно близкого к «идеальным» характеристикам местного кортикостероида.

Ключевые слова: atopический дерматит, топические глюкокортикостероиды, мометазона фууроат, дети, безопасность.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи. Атопический дерматит обычно манифестирует на первом году жизни и может рецидивировать до зрелого возраста [1]. В последние годы отмечается рост распространенности этой патологии: в странах Европы 10–15% детей в возрасте до 5 лет и 15–20% школьников страдают atopическим дерматитом [1, 2]. По данным российских исследователей, за последние 10 лет число больных АтД увеличилось в 2 раза, изменился его патоморфоз. Отмечается более раннее (с 1–2-месячного возраста) появление первых признаков болезни, тяжелое течение

с большей площадью поражения кожи, отличающееся непрерывным рецидивированием, торпидным к традиционной терапии и приводящим к инвалидности [3]. Атопический дерматит развивается преимущественно у детей с отягощенной по аллергической патологии наследственностью. С возрастом течение atopического дерматита может сопровождаться присоединением других форм аллергии (пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма). У детей с симптомами atopического дерматита значительно снижается качество жизни, что приводит к социальной дезадаптации ребенка и членов его семьи [1, 3, 4].

123

A.Yu. Tomilova, R.M. Torshkhoeva, A.K. Gevorkyan, N.I. Voznesenskaya

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

Efficacy and safety of using mometasone furoate in children with atopical dermatitis

The article describes the therapy for atopical dermatitis with topical glucocorticosteroids. Parameters of the «ideal» topical corticosteroid are provided: strong anti-inflammatory effect, low systemic bioavailability, quick action onset, minimal side effects, multiplicity of pharmaceutical forms. It describes results of a number of clinical trials for efficacy and safety of using mometasone furoate in children, a pharmaceutical product close enough to the «ideal» characteristics of a topical corticosteroid.

Key words: atopical dermatitis, topical glucocorticosteroids, mometasone furoate, children, safety.

Терапия атопического дерматита включает элиминационные мероприятия, подбор индивидуальной гипоаллергенной диеты, местную и системную фармакотерапию, коррекцию сопутствующей патологии, обучение пациента и членов его семьи, комплекс мер по реабилитации. Важным звеном успешного лечения АД у детей является местная терапия, которая проводится с учетом стадии и тяжести болезни, морфологии высыпаний, механизма действия наружных средств и направлена на купирование воспаления, зуда, улучшение микроциркуляции и репарации кожи, уменьшение гиперреактивности кожи, повышение ее барьерной функции и улучшение психоэмоционального состояния больного ребенка [3]. При выборе местной терапии необходимо учитывать характер, локализацию и распространенность поражений; возраст пациента; наличие сопутствующих осложнений (вторичное инфицирование бактериального, вирусного, грибкового генеза).

Правильный подбор наружных лекарственных средств и их рациональное применение с соблюдением общих принципов назначения способствуют достижению максимального лечебного эффекта.

Местные противовоспалительные лекарственные средства можно разделить на 2 группы: содержащие топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и нестероидные препараты, в свою очередь, представлены традиционными и современными наружными средствами [5].

Основными противовоспалительными лекарственными средствами для лечения атопического дерматита являются топические глюкокортикостероиды, активность которых связана с выраженным противовоспалительным, вазоконстрикторным, противоаллергическим и противоэдематозным воздействиями.

Учитывая анатомо-физиологические особенности кожи ребенка (нежный эпидермис, повышенная проницаемость сосудистого эндотелия, наличие большого количества кровеносных сосудов), способствующие большей чувствительности к воздействию кортикостероидов, необходимо постоянно помнить о главном требовании к этим препаратам — безопасности. В зависимости от химической структуры молекулы применяемые топические глюкокортикостероиды можно разделить на фторированные (триамцинолон — Фторокорт, клобетазол — Дермовейт, флуоцинолона ацетонид — Флуцинар, флутиказон — Кутивейт, бетаметазон — Целестодерм) и нефторированные. К современным безопасным препаратам, рекомендуемым для детей, относятся нефторированные ТГКС: метилпреднизолона ацепонат — Адвантан, гидрокортизона бутират — Локоид, мометазона фуруат — Элоком. Эти топические кортикостероиды характеризуются сильным противовоспалительным действием, низкой биодоступностью, быстрым началом действия, минимальными побочными эффектами. С началом использования данных средств у педиатров и аллергологов появилась возможность проводить лечение длительно (как в острой, так и в хронической стадии заболевания, но не > 1 мес), в том числе и у детей раннего возраста. Чрезвычайно важно соблюдать рекомендации по кратности использования данных препаратов с учетом суточного ритма гормональной секреции (применение в утренние часы) и возраста. При необходимости использования ТГКС у детей до 6 мес возможно использование 1% гидрокортизоновой мази 1–2 раза в сутки, или крема Элоком (мометазона фуруат), разрешенного к применению без возрастных ограничений [3, 6]. Длительность лечения топическими глюкокортикостероидами зависит от выра-

женности патологического процесса и формы заболевания: при легкой степени тяжести 5–7 дней, среднетяжелом течении — до 2–3 нед, тяжелом течении — до 1 мес. При необходимости длительного лечения топическими глюкокортикостероидами оправдано назначение коротких интермиттирующих курсов.

Топические глюкокортикостероиды выпускаются в виде мазей, кремов, аэрозолей, эмульсий, лосьонов. При выборе лекарственной формы ТГКС необходимо использовать следующий принцип: чем острее воспаление, тем мягче наружное воздействие. Таким образом, в острой стадии предпочтение отдается средствам, действующим поверхностно; при хронических процессах — показаны препараты, оказывающие более глубокое лечебное действие, что обеспечивается задержкой испарения жидкости и уменьшением теплоотдачи, в результате чего кожа согревается, разрыхляется, набухает эпидермис. Так, крем, благодаря своей структуре, не проникает глубоко в кожу, удерживаясь в верхнем слое эпидермиса, и обычно является формой выбора для лечения острых и подострых состояний. Мазевые препараты ТГКС за счет окклюзионного эффекта обладают более мощной противовоспалительной активностью, чем их аналоги в виде крема, и поэтому применяются при подострых и хронических кожных поражениях. При хронических процессах с выраженной сухостью кожных покровов показана жирная мазь или комбинация ТГКС с салициловой кислотой. Если имеется мокнутие или поражение волосистой части головы, то желательно использование ТГКС в форме эмульсии или лосьона. Эмульсии рекомендуются также больным в острой стадии АД при наличии эрозий, трещин. Лосьоны обладают подсушивающим эффектом, что ограничивает их применение при выраженной сухости кожи. Выбор лекарственной формы ТГКС определяется также и локализацией процесса. На лицо, шею, кожные складки наносятся кремы, лосьоны; на туловище и конечности могут применяться все лекарственные формы в зависимости от выраженности процесса, а на волосистую часть головы — лосьоны [1, 3, 7–9].

В настоящее время предпочтение отдается сильным топическим глюкокортикостероидным препаратам III класса по Европейской классификации потенциальной активности (Miller & Munro), таким как мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират. Они обладают высокой эффективностью и безопасностью, минимумом побочных эффектов и возможностью применения 1 раз в сутки, в том числе у детей раннего возраста.

В последние годы созданы топические кортикостероиды, которые по механизму действия приближаются к «идеальному» местному глюкокортикостероиду. Профиль «идеального» ТГКС составляют: сильное противовоспалительное действие, низкая системная биодоступность, быстрое начало действия, минимальные побочные эффекты, многообразие лекарственных форм.

Таким близким к «идеальному» ТГКС препаратом является мометазона фуруат (Элоком). Мометазона фуруат является синтетическим кортикостероидом, который обладает противовоспалительными, противоэдематозными и сосудосуживающими свойствами. Опыт более чем 15-летнего применения этого препарата для наружного лечения атопического дерматита у детей свидетельствует, что мометазона фуруат является наиболее безопасным средством с минимальной системной биодоступностью (0,4% — для крема и 0,7% — для мази). Препарат содержит 0,1% мометазона фуруата, имеет хлор в 9-й и 21-й позициях и боковую цепь фуруата, фтор в нем отсутствует. Именно за счет

ЭЛОКОМ®

мометазона фуруат 0,1%

Эталон лечения аллергодерматозов у детей и взрослых¹



- **Быстрое наступление клинического эффекта²**
противовоспалительного, противозудного и антиэкссудативного
- **Высокая безопасность**
обладает высоким уровнем системной и местной безопасности, сравнимой с 1% гидрокортизоном^{2,3}
- **Удобство применения**
нанесение на кожу 1 раз в сутки, без цвета и запаха
- **Три формы Элокома (крем, мазь, лосьон)**
для любой локализации и стадии воспалительного процесса

1. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии. Рекомендации для врачей. Издание 3-е/Под ред. Ю.В. Сепгеева – М.:МВД, 2006, с.96.

2. Medansky et al. Clinical Investigations of mometasone furoate – a novel nonfluorinated, topical corticosteroid. *Seminars in Dermatology*, 1987; Vol 6, 2: 94-100.

3. Prakash A. et al. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998, 55 (1): 145-163

Краткая инструкция по медицинскому применению

Мометазона фуруат лосьон 0,1% по 20 мл. в п/э флакон-капельницах; крем 0,1%, мазь 0,1% в тубах по 15 г;

Показания к применению: воспалительные явления и зуд при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата или к ГКС. Розовые угри, периоральный дерматит, бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи, туберкулез, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность или период лактации (лечение обширных участков кожи, длительное лечение).

Способ применения: несколько капель лосьона Элоком или тонкий слой крема или мази Элоком на пораженные участки кожи один раз в день. **Побочное действие:** редко — раздражение и сухость кожи, жжение, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, признаки атрофии кожи, стрии, потница. **Особые указания:** при нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС. Следует избегать попадания в глаза. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта; лосьон не назначается детям до 2-х лет. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 25 °С, в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** по рецепту.

Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

атома хлора в молекулярной структуре препарат удерживается в верхних слоях эпидермиса. Мометазона фуруат обладает мощным противовоспалительным действием, блокирует синтез цитокинов в дозах, значительно меньших, чем другие топические кортикостероиды, имеет низкий системный эффект и высокую местную безопасность, равную 1% гидрокортизону. Отличительным качеством мометазона фуруата является большая его активность по сравнению с другими препаратами и низкий системный эффект, а также высокая местная безопасность, т.е. практически он не вызывает атрофии кожи, появления гипертрихоза, фолликулитов, развития вторичных инфекций, что свойственно другим кортикостероидным препаратам [7]. Данные преимущества обусловлены наличием у мометазона фуруата преимущественно внегеномного механизма действия.

Геномный механизм, открытый в 70-е годы прошлого века, заключается в связывании глюкокортикостероида с глюкокортикостероидными рецепторами в цитоплазме. Образовавшийся комплекс «глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор» транспортируется в ядро, где он активирует экспрессию генов, отвечающих за синтез противовоспалительных антигенов. Открытый же недавно внегеномный механизм включает непосредственное ингибирование комплексами «глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор» факторов транскрипции провоспалительных антигенов. Таким образом факторы транскрипции оказываются не способны модулировать выработку провоспалительных цитокинов, ферментов (индуцибельной синтазы окиси азота, циклооксигеназы, фосфолипазы A2), эндотелина-1, молекул адгезии. Благодаря тому, что у мометазона фуруата преобладает внегеномный механизм, по сравнению с другими глюкокортикоидами противовоспалительный эффект развивается быстрее, а влияние на геном сведено к минимуму, что во многом обуславливает его высокий профиль безопасности.

Уникальной особенностью данного препарата является наличие 3 лекарственных форм — крема, мази и лосьона. Таким образом, мометазона фуруат может применяться на разных стадиях воспалительного процесса и при различной локализации, например на волосистой части головы. Все 3 лекарственных формы имеют хорошую основу, сохраняющую pH кожи. Исследования показали: мометазона фуруат хорошо переносится, лишен побочных эффектов и в 86% случаев позволяет купировать воспаление на 7–10-й день [3, 10].

В клинических исследованиях, проведенных в России, использовался 0,1% крем мометазона фуруата у 96 детей в возрасте от 6 мес до 12 лет для местной терапии аллергодерматозов (атопический дерматит — у 52 пациентов, многоформная экссудативная эритема — у 3 детей и синдром Стивенса–Джонсона — у 1 ребенка) [3, 10]. Уже на вторые сутки терапии было отмечено уменьшение экссудации и гиперемии, а на четвертые значительно уменьшался зуд кожи, к концу 7–10-х суток ликвидировались воспалительные проявления на коже при отсутствии нежелательных побочных эффектов. Анализ содержания 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) в моче у этих пациентов не выявил существенных изменений выделения данных соединений. В целом использование крема мометазона фуруата ускорило наступление ремиссии заболевания в 87% случаев и имело выраженное благоприятное психозмоциональное воздействие, особенно у детей старшего возраста.

Лосьон мометазона фуруата использовался с хорошим терапевтическим эффектом для лечения себорейных

корочек (гнейса) волосистой части головы при atopическом дерматите. Уже на 4–5-й день терапии было отмечено значительное уменьшение клинических проявлений.

Мазь мометазона фуруата использовалась в терапии 40 детей в возрасте от 2 до 12 лет с atopическим дерматитом с синдромом лихенизации и выраженным зудом. На четвертые сутки от начала лечения было отмечено значительное уменьшение зуда и сухости кожи, а на 10-е сутки — купирование воспалительного процесса в 76% случаев. Применение мометазона фуруата при различных формах аллергического поражения кожи дает выраженный положительный эффект к 7–10-му дню терапии, свидетельствуя об отсутствии необходимости его длительного применения, что особенно важно у детей. При использовании мометазона фуруата у всех обследованных больных с аллергодерматозами не было выявлено ни местных, ни системных побочных эффектов. Полученные исследователями данные свидетельствуют о том, что мометазона фуруат в форме крема дает наилучший эффект при наличии экссудации, мокнутия и больших эрозивных поверхностей на коже. Мазевая форма мометазона фуруата более эффективна при аллергодерматозах с выраженной лихенизацией, шелушением и зудом кожи.

Эффективность и безопасность мометазона фуруата при atopическом дерматите у детей была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях в сравнении с гидрокортизоном, бетаметазоном дипропионатом и другими наружными кортикостероидами [10, 11].

Так, A. Rafanelli и соавт. было проведено рандомизированное параллельногрупповое сравнительное исследование по применению крема мометазона фуруата 0,1% 1 раз в день, с кремом клобетазона 0,05% с частотой применения 2 раза в день [11]. В исследовании приняли участие 60 детей с atopическим дерматитом, курс лечения составил 3 нед. Оценивались терапевтический эффект, наличие нежелательных явлений, выполнялись лабораторные исследования: определялся уровень кортизола крови для оценки профиля безопасности препарата. Результаты этого наблюдения указывают, что и мометазона фуруат, и клобетазон эффективны и безопасны при использовании у детей с atopическим дерматитом, однако, начало действия мометазона было более быстрым, а эффект более длительным, чем при использовании клобетазона. О более раннем действии мометазона фуруата свидетельствует быстрое купирование такого симптома atopического дерматита, как кожный зуд, который является одной из основных причин нарушения эмоционального состояния и сна ребенка, что оказывает сильное влияние на социальную адаптацию, психологическое развитие и взаимоотношения в семье [8, 13]. Важным результатом проведенного наблюдения стал тот факт, что уровень кортизола в плазме крови у детей обеих групп, исследованный до и после курса лечения, практически не изменился, его колебания были в пределах физиологической нормы, что еще раз доказывает безопасность применения местных кортикостероидов у детей.

В двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, проведенном A. Chunharas и соавт. была в очередной раз подтверждена высокая эффективность 0,1% крема мометазона фуруата при применении препарата 1 раз в сутки у детей с atopическим дерматитом [14]. В исследование было включено 48 детей в возрасте от 2 до 6 лет, страдающих различными формами atopического дерматита. Оценка степени тяжести болезни, включая эритему, сухость, отек, формирование папул, экссудацию, образование корок,

лихенификацию и экскориацию, определялась по шкале SCORAD; суммировалась также общая оценка клинических симптомов и зуда. Пациенты посещали врача-исследователя на 5, 8-й и 15-й день лечения. Результаты проведенного исследования показали, что на фоне местной терапии мометазона фууроатом отмечается значительное уменьшение симптомов атопического дерматита уже на 5-е сутки от начала лечения, интенсивность зуда снижается на 5-й день терапии, его исчезновение — на 14-е сутки от начала терапии.

В рандомизированном слепом исследовании с параллельными группами, проведенном L. Gір и соавт., участвовали 220 больных с атопическим и себорейным дерматитом [15]. Первая группа пациентов (109 человек) получала наружную терапию мометазона фууроатом, другая группа (111 человек) — гидрокортизона бутиратом 0,1%. Результаты наблюдения показали, что в группе пациентов, получавших терапию мометазона фууроатом, улучшение наступило на 5-е сутки более чем у 40% больных, улучшение кожного процесса отмечалось на 8-е сутки уже у 80% пациентов, а через 14 дней — у 92% больных. Также в группе, получавшей мометазона фууроат, отмечалась более длительная ремиссия заболевания. Важно отметить тот факт, что при использовании обоих препаратов у больных не было выявлено признаков атрофии кожи.

По данным A. Prakash, 0,1% крем мометазона фууроата был эффективен у 85% пациентов, в то время как эффективность гидрокортизона бутирата составила 71% при атопическом и себорейном дерматите [7]. Крем мометазона фууроата 0,1% оказался эффективнее (84%), чем крем метилпреднизолона ацепоната (76%), при аллергических и контактных дерматитах [7].

Эффективность и безопасность крема мометазона фууроата 0,1% и гидрокортизона 1% при атопическом дерматите у детей подтверждена также в исследовании Hazel J. Vernon [11]. Дизайн исследования представлял

собой 6-недельное рандомизированное слепое исследование, в котором приняли участие 48 детей в возрасте от 6 мес до 12 лет, страдающих атопическим дерматитом. Площадь поражения кожного покрова в начале лечения по шкале SCORAD составила более 15%. Терапия состояла из применения крема мометазона фууроата 0,1% 1 раз в день ($n = 24$) и крема гидрокортизона 1% — 2 раза в день ($n = 24$). В ходе исследования изучалась динамика индекса каждого симптома, а также изменение суммарного индекса симптомов (эритема, лихенификация, корочки, экскориации, зуд, шелушение) в баллах от 0 до 3; процент улучшения состояния кожи в месте, где накладывался крем. По результатам исследования проводилась общая оценка динамики заболевания: ремиссия (100% контроль симптомов), значительное улучшение (менее 100% до 75%), умеренное улучшение (75–50%), легкое улучшение ($< 50\%$), отсутствие изменений или ухудшение, а также изменение площади пораженной поверхности кожи. Результаты исследования показали, что 0,1% крем мометазона фууроата значительно эффективнее 1% крема гидрокортизона и сравним с последним по уровню безопасности при атопическом дерматите у детей. Эффективный курс лечения мометазона фууроатом составил: 3 нед у 62,5% пациентов, 4 нед у 33,3% больных. Эффективный курс лечения гидрокортизоном, по данным наблюдения, был в среднем 3 нед у 62,5% пациентов, 6 нед у 17% больных. Результаты исследования подтвердили отсутствие атрофии кожи как при лечении мометазона фууроатом, так и гидрокортизоном.

Таким образом, мометазона фууроат (Элоком) является топическим глюкокортикостероидом последнего поколения с наиболее оптимальным соотношением высокой эффективности и системной безопасности. Фармакологические свойства мометазона фууроата делают его препаратом выбора для местного лечения аллергодерматозов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров. — М., 2008–2009. — С. 35–74.
2. Pauli-Pott U., Darui A., Beckmann D. Infants with atopic dermatitis: maternal hopelessness, child-rearing attitudes and perceived infant temperament // *Psychother Psychosom.* — 1999. — № 68. — P. 39–45.
3. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология: Руководство для врачей. — М., 2006. — С. 12–57.
4. Raimer S.S. Managing pediatric atopic dermatitis / *Clin. Pediatr.* — 2000. — № 39. — P. 1–14.
5. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICAAD II): clinical update and current treatment strategies // *Br. J. Dermatol.* — 2003. — V. 148 (63 Suppl.). — P. 3–10.
6. Queille C., Pommared R., Saurat J.H. Efficacy versus systemic side effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood // *Pediatr. Dermatol.* — 1984. — № 1. — P. 246–253.
7. Prakash A., Benfield P. Topical Mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders // *Drugs.* — 1998. — V. 55, № 1. — P. 145–163.
8. Daud L.R., Garralda M.E., David T.J. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema // *Arch. Dis. Child.* — 1993. — № 69. — P. 670–676.
9. Torsten Z., Seth J., Amy S. et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — V. 118, № 1. — P. 226–232.
10. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. — М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2006. — С. 132–148.
11. Hazel J. Vernon et al. Comparison of mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 1% in the treatment of childhood dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1991. — № 24. — P. 603–607.
12. Rafanelli A., Rafanelli S. Mometasone furoate in the treatment of atopic dermatitis in children // *Journat of the European Academy of Dermatology and Venerology.* — 1993. — № 2. — P. 225–230.
13. Warschburger P., Buchholz H.T., Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? // *Br. J. Dermatol.* — 2004. — № 150. — P. 304–311.
14. Chunharas A. et al. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with Mometasone furoate 0,1% cream // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2002. — V. 85, № 4. — P. 482–486.
15. Lennart Gіp et al. Clinical study of mometasone furoate cream 0,1% compared to hydrocortisone butyrate cream 0,1% in the treatment of atopic and seborrheic dermatitis // *Today's therapeutic trends.* — 1990. — V. 8, № 3. — P. 21–34.

Ю.Ю. Соколов, С.В. Стоногин, О.Я. Поварнин, В.А. Алейникова, Е.В. Тимохович, А.Л. Леонидов, Л.П. Катасанова, Т.Р. Лаврова

Кафедра детской хирургии РМАПО, Тушинская городская детская больница, Москва

Лапароскопическая резекция поджелудочной железы у детей с солидной псевдопапиллярной опухолью

Контактная информация:

Соколов Юрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Российской медицинской академии последипломного образования

Адрес: 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: 8 (495) 496-90-15, e-mail: sokolov@permlink.ru

Статья поступила: 11.03.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

128

Солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы относится к доброкачественным или низкозлокачественным эпителиальным новообразованиям, поражающим преимущественно девочек и женщин молодого возраста. Впервые подобная опухоль была описана Frantz в 1959 г. у двухлетнего ребенка, погибшего в ходе выполнения панкреатодуоденальной резекции. Частота встречаемости данной опухоли составляет 0,2–2,7% от всех неэндокринных опухолей поджелудочной железы. За последние 50 лет в литературе было опубликовано около 450 наблюдений солидной псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы, из них у 78 детей и подростков в возрасте до 16 лет.

Происхождение солидной псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы остается неизвестным. Было высказано предположение о том, что данная опухоль развивается из плюрипотентных эмбриональных стволовых клеток. В случаях радикальной резек-

ции прогноз — благоприятный. К настоящему моменту в мировой литературе имеется описание только 3 клинических наблюдений лапароскопической резекции поджелудочной железы у детей с солидной псевдопапиллярной опухолью.

В связи с низкой частотой встречаемости данной патологии описание единичных клинических наблюдений может представлять большой практический интерес для детских хирургов. За последние 2 года нами по поводу солидной псевдопапиллярной опухоли были выполнены 2 лапароскопические резекции поджелудочной железы.

Клиническое наблюдение 1. Больная Б., 14 лет, поступила по экстренным показаниям с болями в верхних отделах живота и рвотой. В лабораторных и биохимических анализах отклонений от нормы не отмечено. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии в области перешейка поджелудочной железы выявлен опухолевый узел размерами 65×55×50 мм с

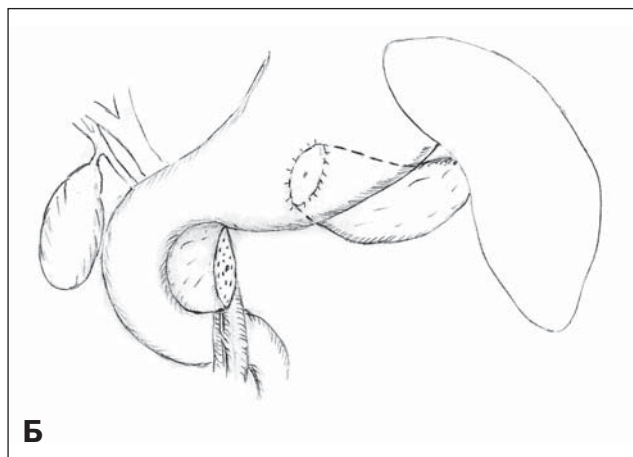
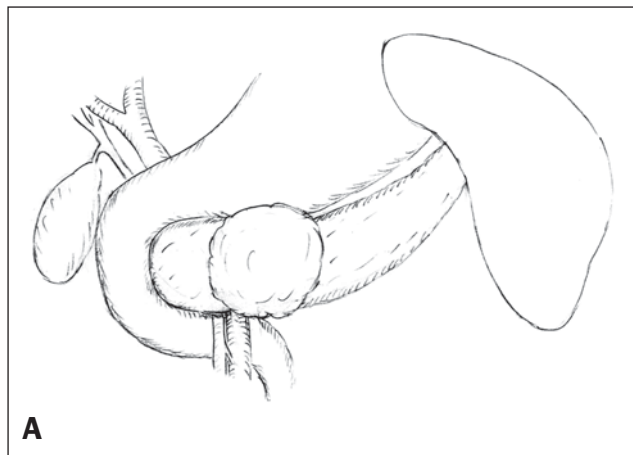
Yu.Yu. Sokolov, S.V. Stonogin, O.Ya. Povarnin, V.A. Aleynikova, E.V. Timokhovich, A.L. Leonidov, L.P. Katasanova, T.R. Lavrova

Pediatric Surgery Chair of Russian Medical Post-Graduate Education Academy, City Children's Hospital №7, Moscow

Laparoscopic pancreas resection in children with solid pseudopapillary tumor

Рис. 1.

А — схема выявленной патологии: опухоль локализуется в области перешейка поджелудочной железы.
Б — схема операции: секторальная резекция поджелудочной железы с дистальным панкреатогастроанастомозом



неровными контурами, тонкой капсулой и гипозоногенными включениями.

С диагнозом «опухоль поджелудочной железы» больная была оперирована. Выполнена лапароскопическая сегментарная резекция поджелудочной железы с наложением дистального панкреатогастроанастомоза (рис. 1 а, б). После открытого введения через пупочное кольцо 10-миллиметрового троакара наложили карбоксиперитонеум и ввели 10-миллиметровую оптику. Дополнительные 5-миллиметровые троакары установили справа и слева от пупка, 3-миллиметровый троакар — в эпигастральной области. С помощью электрокоагуляции широко рассекли желудочно-ободочную связку. Заднюю стенку желудка фиксировали 2 тракционными швами, проведенными через переднюю брюшную стенку. По нижнему и верхнему контуру поджелудочной железы на уровне перешейка железы вскрыли задний листок брюшины. Тупым путем мобилизовали железу по задней поверхности и создали туннель впереди верхней брыжеечной вены. На этом уровне железу взяли на держалку и поперечно пересекли паренхиму с помощью моно- и биполярной электрокоагуляции справа от опухоли (рис. 2). Культю головки поджелудочной железы ушили обвивным интракорпоральным швом нитью PDS 5-0. После

этого мобилизовали тело поджелудочной железы и пересекли паренхиму железы слева от опухоли. Вмешательство завершили наложением двухрядного анастомоза между дистальной частью поджелудочной железы и задней стенкой желудка. Для этого культю железы по окружности сшили обвивным швом нитью викрил 4-0 с рассеченной задней стенкой желудка. Наружный ряд анастомоза наложили отдельными узловыми швами нитью PDS 5-0, инвагинировав культю поджелудочной железы в просвет желудка (рис. 3).

Через правое троакарное отверстие в сальниковую сумку установили дренаж с активной аспирацией. Резецированную опухоль поджелудочной железы погрузили в целлофановый контейнер и удалили через расширенное до 2,5 см околопупочное троакарное отверстие. Длительность операции — 240 мин. При гистологическом исследовании была установлена солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы с низкой вероятностью злокачественности.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Энтеральный прием жидкой пищи начали с 7-х суток. Дренаж из сальниковой сумки удалили на 9-й день. Выписана из стационара на 15-е сутки. Осмотрена через 1,5 года — рецидива опухоли нет.

Клиническое наблюдение 2. Больная С., 13 лет, поступила в инфекционное отделение Тушинской городской детской больницы по экстренным показаниям с гастритической формой бактериальной кишечной инфекции неясной этиологии. При поступлении отмечались рвота и незначительные боли в животе. Пальпаторно в левом подреберье определялось плотное опухолевидное образование с ровным краем. Лабораторные и биохимические показатели были в норме. При ультразвуковом исследовании в верхних отделах брюшной полости слева определялось объемное округлое образование $73 \times 62 \times 70$ мм с капсулой, неоднородное, с гипозоногенными включениями. При спиральной компьютерной томографии в верхних отделах брюшной полости между селезенкой, левой почкой и желудком выявлено округлое образование до 6,5 см в диаметре с капсулой, четкими ровными контурами и единичными кальцификатами (рис. 4).

После внутривенного контрастирования 40 мл визипак-320 плотность капсулы увеличилась незначительно, плотность содержимого кисты не изменилась. С предположительным диагнозом «дермоидная киста» больная была оперирована: выполнена лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки.

Рис. 2. При лапароскопии в перешейке поджелудочной железы выявляется опухоль до 6 см в диаметре

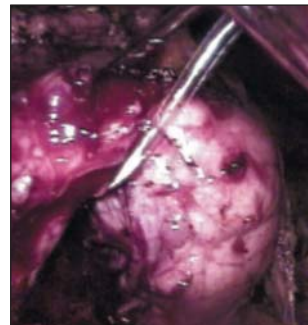


Рис. 3. Окончательный вид дистального панкреатогастроанастомоза



Рис. 4. Спиральная компьютерная томография: в проекции хвоста поджелудочной железы выявляется кистозная опухоль с ровными контурами

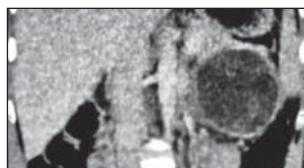
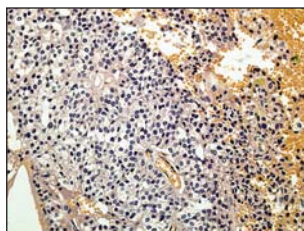


Рис. 5. Сплошная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы



вания на одном из участков была вскрыта стенка кисты, выделился тканевой детрит грязного цвета. С помощью моно- и биполярной коагуляции была произведена резекция хвоста поджелудочной железы вместе с опу-

Через пупочное кольцо ввели 10-миллиметровый троакар и оптику, наложили карбоксиперитонеум. Дополнительные 5-миллиметровые троакары ввели справа и слева от пупка, 3-миллиметровый троакар — в эпигастральной области. В сальниковой сумке выявлено опухолевидное образование до 6 см в диаметре с плотной капсулой, которое интимно связано с хвостом поджелудочной железы. После рассечения желудочно-ободочной связки стенка опухоли прошита и фиксирована 2 тракционными швами, проведенными через переднюю брюшную стенку. При последующей мобилизации новообразо-

холью. При этом сохранена целостность селезеночной артерии и вены, кровоснабжение селезенки не нарушено. Культию поджелудочной железы ушили обвивным швом нитью PDS 5-0. Сальниковую сумку через левое троакарное отверстие дренировали трубчатым дренажом. Резецированную опухоль поджелудочной железы поместили в целлофановый контейнер и удалили через расширенное до 3 см околопупочное троакарное отверстие. Длительность операции составила 180 мин.

При гистологическом исследовании солидные области чередуются с характерными псевдопапиллярными структурами, имеются мелкие очаги некроза и периваскулярные розетки (рис. 5); заключение: «Сплошная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы».

Послеоперационный период протекал гладко. Прием жидкости через рот разрешили с 7-х суток. Дренаж из брюшной полости был удален на 8-й день. Выписана на 14-е сутки. Осмотрена через 4 мес — данных за рецидив опухоли нет.

Цель данной демонстрации — показать возможность выполнения у детей с сплошной псевдопапиллярной опухолью лапароскопических резекций поджелудочной железы. При локализации опухоли в перешейке железы секторальную резекцию поджелудочной железы можно завершить наложением дистального панкреатогастроанастомоза. При расположении опухоли в хвосте поджелудочной железы оптимальной является лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел: регистрация — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,
кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92,
Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92

Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, Л.В. Бейер, С.А. Абрамов, А.Р. Богомолов

Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии

Длительная терапия инфликсимабом у девочки 14 лет с болезнью Крона

Контактная информация:

Федулова Эльвира Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом патологии толстой кишки Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий

Адрес: 603005, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, тел.: 8 (831) 436-67-06

Статья поступила: 11.02.2009 г., принята к печати: 14.07.2009 г.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к одним из самых сложных проблем в детской гастроэнтерологии. Это обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, смещением дебюта в более ранний возраст, появлением тяжелых форм, учащением внекишечных проявлений, ранней инвалидизацией пациентов.

Несмотря на достаточно широкий арсенал медикаментозных средств, применяемых при ВЗК, в педиатрической практике до настоящего времени основными в лечении оставались препараты 5-АСК, кортикостероиды, цитостатики, а при отсутствии эффекта от консервативной терапии проводилось оперативное лечение. Подход к оптимальной хирургической тактике при данной патологии сложен и неоднозначен. Кроме того, в настоящее время все больше больных предпочитают хирургическому вмешательству новые методы лечения. Учитывая вышесказанное, актуальным является вопрос поиска альтернативной терапии.

В последние годы широко обсуждается роль иммунологических нарушений в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, и в частности цитокинового звена иммунитета. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) — это провоспалительный цитокин, являющийся ключевым в запуске и поддержании воспалительного процесса при ВЗК. Его экспрессия повышена при разных иммуновоспалительных заболеваниях,

включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Лечение подобных болезней ингибиторами ФНО привело к впечатляющим клиническим результатам. Инфликсимаб представляет собой химерные антитела к человеческому ФНО α . У взрослых, больных ВЗК, успешно применяется антицитокиновая терапия инфликсимабом для индукции и поддержания ремиссии и как альтернатива хирургическому лечению. Препарат вызывает заживление слизистой оболочки, улучшает качество жизни и, что важно, снижает потребность в хирургических вмешательствах или госпитализациях. У детей инфликсимаб разрешен для применения с 6-летнего возраста для лечения болезни Крона. В Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии имеется 5-летний опыт применения этого препарата у детей. Представляем клинический пример длительного использования инфликсимаба (Ремикейда) у девочки с болезнью Крона.

Пациентка Л., 16 лет.

Диагноз: **«Болезнь Крона терминального отдела подвздошной кишки, толстой кишки в фазе язв-трещин, тяжелая, с внекишечными проявлениями в виде хронического рецидивирующего конъюнктивита, артралгий».**

Анемия 1-й степени, нормохромная, смешанной этиологии.

131

E.N. Fedulova, O.A. Tutina, O.V. Fedorova, L.V. Beyer, S.A. Abramov, A.R. Bogomolov

Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology

Continuous infliximab therapy for a 14-years-old girl with Crohn disease

Впервые приступообразные боли в животе были отмечены у ребенка в возрасте 3 лет 8 мес. По поводу данной симптоматики с подозрением на острый аппендицит девочку госпитализировали в хирургическое отделение, где диагноз был снят. С этого времени боли в животе периодически возобновлялись. В возрасте 6 лет девочка обследовалась и проходила курс лечения у гастроэнтеролога с диагнозом: «Хронический гастрит, хронический холецистит, лямблиоз, дисбактериоз кишечника». При обследовании была выявлена анемия средней степени тяжести. Неоднократно она проходила курс лечения по поводу фурункулеза.

С 6,5 лет впервые было отмечено разжижение стула, увеличение кратности дефекаций до 12 раз в сутки и появление прожилок крови в кале. По поводу данных жалоб девочка была неоднократно госпитализирована в инфекционную больницу, где проходила курс лечения с диагнозом: «Дизентерия (клиническая), типичная, средней степени тяжести (без серологического и бактериологического подтверждения)». В гастроэнтерологическом отделении проходила лечение с диагнозом: «Хронический поверхностный гастроэнтерит, стадия обострения; хронический холецистит». Состояние оставалось без изменения.

Впервые в возрасте 10 лет после проведенной ректороманоскопии был установлен диагноз: «Неспецифический язвенный колит». С этого времени девочка постоянно находилась под наблюдением гастроэнтеролога, иммунолога. В лечении получала сульфасалазин или месалазин непрерывными курсами, неоднократно назначался преднизолон перорально (начиная с 30 мг с последующим снижением дозы). Девочке проводились трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы. На фоне комплексной терапии симптомы полностью не купировались, постоянно сохранялись воспалительные изменения в гемограмме.

В Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии девочка впервые была госпитализирована в возрасте 14 лет (в 2007 г.). При поступлении получала месалазин в дозе 1 г/сут. Предъявляла жалобы на боли в ступнях, голеностопных суставах, светобоязнь и слезотечение. Отмечено, что эти жалобы всегда сопровождали периоды ухудшения состояния у ребенка. Кроме того, беспокоили боли в животе, слабость, повышенная утомляемость, головокружения. Стул был до 6 раз в сутки, с примесью темной крови и слизи. Отмечались вялость, умеренные проявления хронической неспецифической интоксикации. Состояние при поступлении было оценено как средней степени тяжести. При осмотре обращали на себя внимание инъекция сосудов конъюнктивы, светобоязнь и слезотечение. Было выявлено отставание в физическом развитии (масса 35,4 кг, рост 144 см), нарушение осанки, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, гипергидроз ладоней и акроцианоз. При аускультации выявлялись приглушение сердечных тонов, небольшой систолический шум на верхушке. При пальпации определялась болезненность в проекции желчного пузыря. По результатам проведенного обследования в стационаре выявлены легкая анемия (Hb 100 г/л), повышение СОЭ до 32 мм/час, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле до

Рис. 1. Язва в подвздошной кишке по данным колоноскопии

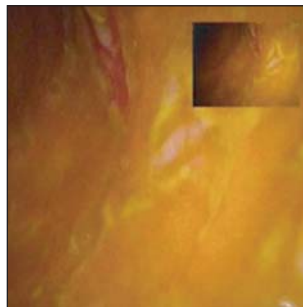


Рис. 2. Полное заживление язвенных дефектов по данным видеокапсульной эндоскопии



17%, гипергаммаглобулинемия до 24,9%, повышение тимоловой пробы до 10,16 ед. Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDAI) составил 35 ед. По данным фиброколоноскопии в терминальном отделе подвздошной кишки, на 2–3 см проксимальнее баугиновой заслонки был обнаружен язвенный дефект размером 5 мм с утолщенными краями и участками фибрина (рис. 1). Определялось снижение гаустрации в поперечно-ободочной и отсутствие ее в нисходящем отделе толстой кишки. В прямой и дистальной трети сигмовидной кишки имели место единичные афты с венчиком гиперемии и фибрином диаметром до 2 мм, а начиная со средней трети поперечно-ободочной кишки и в нисходящей кишке, — множественные щелевидные продольные язвы, неглубокие, с утолщенными краями и налетом фибрина. В поперечно-ободочной кишке отмечена клиновидная деформация нескольких гаустр в результате продольного пересечения их язвенными дефектами. Наряду с язвенными дефектами отмечалась и неизменная слизистая оболочка с отчетливым сосудистым рисунком. В слепой и восходящей кишке слизистая оболочка была изменена по типу «ткани, изъеденной молью», контактной кровоточивости отмечено не было. Заключение: язвенный колит, язвенный илеит. Обнаруженные изменения больше соответствовали болезни Крона подвздошной и толстой кишки в фазе язв-трещин. По данным гистологического исследования биоптатов толстой кишки были отмечены неравномерная высота поверхностного эпителия и неравномерное распределение крипт. Густой инфильтрат в собственной пластинке чередовался с участками слабовыраженной лимфо-плазматической инфильтрацией, определялся фиброз мышечной пластинки. В биоптате были обнаружены глубокая эрозия щелевидной формы, проявления васкулита, скопление лимфоцитов по типу лимфоидного узелка. Заключение по данным гистологического исследования биоптатов подвздошной кишки: диффузный илеит, в другом биоптате: слизистая оболочка без выраженных воспалительных изменений.

Учитывая анамнез и результаты проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования, больной был поставлен диагноз: «Болезнь Крона терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки в фазе язв-трещин, тяжелая, с внекишечными проявлениями в виде хронического рецидивирующего конъюнктивита, артралгий». Пациентке был начат курс



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



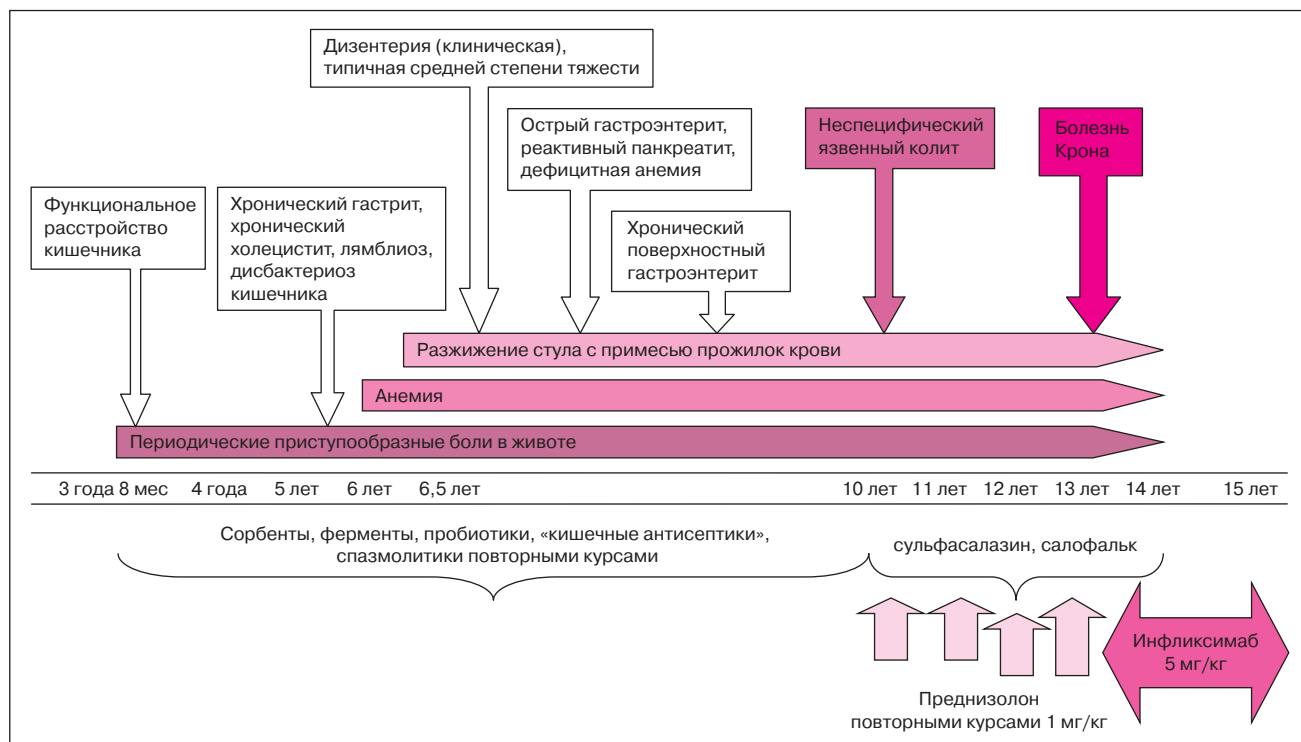
Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

За дополнительной информацией
обращаться в ООО «Шеринг-Плау»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр. 2
Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

SP-RU-REM 34-04-09

 Шеринг-Плау

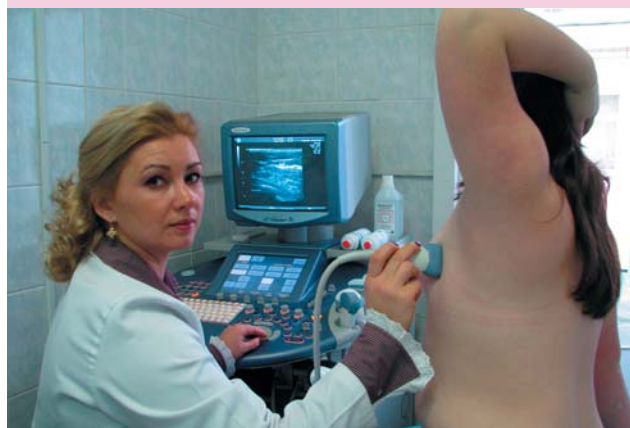
Рис. 3. Динамика клинических проявлений болезни на фоне лечения



антицитокиновой терапии препаратом инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед, далее каждые 8 нед. Клинически положительная динамика была отмечена уже после первой инфузии в виде значительного снижения воспалительных изменений в гемограмме, купирования болей в животе и проявлений конъюнктивита, ликвидации жалоб на светобоязнь и слезотечение, уменьшения кратности стула до 1 раза в сутки. После повторной инфузии купировались артралгии, нормализовалась гемограмма. При контрольном эндоскопическом исследовании и проведении капсульной эндоскопии была отмечена отчетливая положительная динамика в виде заживления язвенных дефектов (рис. 2). В течение года после начала курса антицито-

киновой терапии инфликсимабом наблюдалась ремиссия болезни Крона (PCDAI менее 10 баллов), девочка выросла на 7 см, отмечена положительная динамика в половом развитии в виде начала менструаций, развития вторичных половых признаков (рис. 3). Данный клинический случай отчетливо демонстрирует эффективность антицитокиновой терапии инфликсимабом у ребенка с тяжелой формой болезни Крона. В настоящее время в России уже имеется положительный опыт применения инфликсимаба (Ремикейда) у детей. Актуальным является необходимость расширения официальных показаний к использованию данного препарата в детской популяции, в частности при неспецифическом язвенном колите.

Информация для педиатров



Маммология для подростков и их родителей

- Коррекция развития молочных желез в пубертатном возрасте.
- Профилактическое лечение девушек и женщин из групп риска по наследственной предрасположенности к заболеваниям молочной железы.
- Осмотр молочных желез у беременных и подготовка к лактации.
- Контроль молочных желез во время лактации и прекращение кормления.

Женщинам в репродуктивном возрасте рекомендуется посещение врача сразу же по окончании менструаций.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.

IV Европейский Конгресс педиатров (EUROPAEDIATRICS-2009)

(Москва 3–6 июля 2009 г.)

3–6 июля 2009 г. в Москве впервые в истории советской и современной России проведен IV Европейский Конгресс педиатров — EUROPAEDIATRICS-2009. Широкое международное сотрудничество педиатров диктуется временем и потребностями совместного решения проблем борьбы с известными и вновь регистрируемыми болезнями у детей.

Президентом IV Европейского Конгресса педиатров стал вице-президент Европейской педиатрической ассоциации, председатель Исполкома Союза педиатров России, академик РАМН, профессор А. А. Баранов. Национальный организационный комитет Конгресса возглавила Министр здравоохранения и социального развития РФ Т. А. Голикова. Научный комитет Конгресса работал под руководством известного детского врача, в прошлом — президента Европейской педиатрической ассоциации, — профессора J. Ehrich (Германия). Его сопредседателем был избран вице-президент Американской академии педиатрии профессор E. Alden.

По предложению российских педиатров девизом Европейского педиатрического конгресса в Москве стало определение «East and West, North and South: balanced paediatric care in Europe» («Восток и Запад, Север и Юг: сбалансированное детское здравоохранение в Европе»). Это означало, что целью съезда детских врачей планеты была попытка 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 городом проведения именно этого Конгресса стала столица России Москва. Потому что Россия — это тоже мост, который соединяет Европу и Азию, а прошлое — с настоящим и будущим.

В работе Конгресса приняли участие 3525 делегатов — ведущие ученые, врачи-педиатры, детские хирурги

и организаторы здравоохранения, в том числе более 1400 врачей из 80 стран не только Европы, но и Китая, Индии, Австралии, Америки, Африки, а также более 2100 руководителей органов управления здравоохранением, представителей академической и вузовской науки, специалистов учреждений амбулаторно-поликлинического и стационарного звена из всех субъектов Российской Федерации.

Сегодня, когда это событие уже состоялось, можно с гордостью констатировать, что очередной Европейский педиатрический Конгресс в Москве стал за последние годы самым масштабным международным научным форумом специалистов, работающих в сфере детского здравоохранения. И этому есть объяснение — государственная поддержка мероприятия на самом высоком уровне: Распоряжение Правительства Российской Федерации за подписью Премьер-министра В. В. Путина (№ 1109-р от 31.07.2008) и Распоряжение Правительства г. Москвы, подписанное Мэром Ю. М. Лужковым (№ 222-рп от 16.02.2009). Как было указано выше, министр здравоохранения и социального развития России Т. А. Голикова согласилась возглавить национальный организационный комитет и уверенно координировала работу различных государственных структур в процессе подготовки Конгресса (Приказы № 660 от 21.11.2008 и № 260 от 20.05.2009).

Конгресс стал знаковым событием, поскольку в его открытии принял участие Президент России.

Непосредственно перед торжественной церемонией открытия Конгресса в Центральном выставочном зале «Манеж» Президент Российской Федерации Д. А. Медведев встретился с ведущими российскими и зарубежными педиатрами. Во время беседы Президент отметил, что за последнее время в российской медицине сделано очень многое. «Но если говорить по-честному,



На встрече Президента РФ Д.А. Медведева с ведущими российскими и зарубежными педиатрами



Министр здравоохранения и социального развития РФ
Т.А. Голикова

проблем пока больше, чем успехов». Президент поддержал идею российских педиатров о расширении Национального календаря вакцинации и о всеобщей диспансеризации подростков на современном технологическом уровне. Он заявил, что основная работа по модернизации российской системы здравоохранения еще впереди, и что Россия рассчитывает на поддержку «коллег, у которых есть свой опыт». «За последнее время кое-что, конечно, удается делать, определенные инвестиции в здравоохранение были сделаны, определенные организационные решения были приняты, но, в то же время, это, конечно, не повод останавливаться в развитии», — сказал он.

«Будем стараться не снижать темпов реализации национального проекта «Здоровье», — заявил глава государства на встрече с участниками IV Европейского конгресса педиатров. Это основная установка, которая дается правительству, министерству здравоохранения и социального развития, а также другим коллегам, в том числе министру финансов, что не менее важно», — подчеркнул Президент.

Открывая торжественную церемонию, Д. А. Медведев выступил перед собравшимися в «Манеже» участниками конгресса. По словам Президента, Международный конгресс педиатров, проходящий в Москве, это хорошая возможность для России рассказать о себе и поделиться своими успехами и проблемами в этой сфере.

«У нас улучшилась материально-техническая база медицинских учреждений. Началось строительство перинатальных центров; сеть таких центров будет по всей стране, и они будут оснащены новейшей техникой. На мой взгляд, успешно действует программа «родовый сертификат», — сообщил Д. А. Медведев участникам конгресса. — Материнская смертность, начиная с 2005 года, снизилась

более чем на 15%, младенческая — более чем на 22%. У нас очень неплохие показатели по рождаемости, особенно для развитых стран».

Российский лидер отметил, что основная работа по модернизации системы здравоохранения еще впереди. Он говорил также о внедрении новых технологий в здравоохранение, в том числе при создании региональных центров высокотехнологичной медицинской помощи: «Такие локальные центры будут нужны России всегда, даже при высочайшем уровне развития медицины, просто из-за огромных размеров нашей страны».

Завершая приветственное выступление, Д. А. Медведев отметил: «Рассчитываю, что нынешний конгресс внесет значимый вклад в решение этих важных проблем, а подготовленные вами рекомендации будут способствовать реализации международных проектов в сфере здравоохранения».

Министр здравоохранения и социального развития РФ Т. А. Голикова, обращаясь к педиатрам, сказала: «Сегодня ваша основная задача — выработка согласованных действий по направлениям развития педиатрической помощи. Если сравнивать 2009 год с 2005-м, то в России рождаемость увеличилась, благодаря новым направлениям в медицине, на 18%, и в 2008 году родились 1 717 500 детей. Это лучший показатель за последние 16 лет!».

С добрыми пожеланиями успешной работы Европейскому конгрессу в Москве выступили также Мэр Москвы Ю. М. Лужков, Президент Европейской педиатрической ассоциации А. Konstantopoulos, Генеральный директор Совета Европы по социальной сплоченности А. И. Владыченко, а также Президент Конгресса А. А. Баранов.

Президент EPA/UNEPSA, профессор А. Konstantopoulos отметил, что IV Европейский конгресс педиатров стал поистине международным. «Мне бы хотелось поблагодарить Александра Баранова, а также членов Союза педиатров России за успешную организацию Конгресса. Это самый лучший европейский Конгресс, которые мы когда-либо видели. В ходе этого мероприятия мы планируем обменяться мнениями, информацией и знаниями о детских болезнях в разных странах».

Президент IV Европейского Конгресса педиатров, Председатель Исполкома Союза педиатров России, академик А. А. Баранов подчеркнул особое значение выступления Президента Российской Федерации Д. А. Медведева перед участниками форума и его беседы с ведущими педиатрами мира: «Это историческое событие для отечественного здравоохранения, указывающее на высокое признание российских специалистов и достижений отечественной педиатрии в Европе и мире».

Свои приветствия в адрес Конгресса направили Председатель Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации С. М. Миронов и Председатель Государственной Думы РФ Б. В. Грызлов.

Высокий научный и образовательный уровни мероприятий Конгресса обеспечило участие в нем ведущих российских и зарубежных ученых-педиатров, клиницистов, гигиенистов, талантливых педагогов и организаторов детского здравоохранения. В подготовке научной программы Конгресса приняли участие выдающиеся представители европейской и мировой педиатрии — профессора:

A. Konstantopoulos (Греция), E. Alden, J. Berkelhamer (США), D. Branski (Израиль), M. Vural (Турция), Ph. Evrard (Франция), J. Ehrich, G. Gaedicke (Германия), A. Rubino (Италия), J. Lopes dos Santos (Португалия), A. Martini (ЕМЕА), А. Баранов, Н. Володин, Л. Рошаль, Л. Намазова-Баранова, В. Таточенко, Л. Огородова, Е. Алексеева (Россия) и др. Непосредственно в заседаниях Конгресса в качестве докладчиков выступили 111 европейских и 26 российских ученых и педиатров, председателями секций были 112 ведущих ученых. В постерной сессии Конгресса приняло участие 326 исследовательских групп из различных стран мира.

Значительный вклад в организацию и проведение очередного Европейского педиатрического Конгресса в Москве внесли: Союз педиатров России, Европейская педиатрическая ассоциация (ЕРА/UNEPSA), Американская академия педиатрии (AAP), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд ООН (UNICEF), Европейское медицинское агентство (ЕМЕА), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), Европейский союз ассоциаций детских хирургов (EUPSA), 36 национальных педиатрических обществ. Информационными партнерами Конгресса стали 8 иностранных ассоциаций, 14 отечественных и 11 зарубежных педиатрических и медицинских изданий.

Среди приоритетных задач Конгресса были повышение эффективности международного партнерства в сфере детского здравоохранения и совершенствование организации педиатрической помощи в рамках развития сотрудничества европейских стран. Спектр вопросов, обсуждавшихся на EUROPAEDIATRICS-2009, был широким: это и проблемы роста и развития ребенка; состояния здоровья детей и факторов, его формирующих; демографические и экономические факторы, влияющие на качество оказания медицинской помощи детям и др.

Научная часть IV Европейского Конгресса педиатров проходила в крупнейшем конгресс-центре столицы — Центре международной торговли. В четырех залах за 4 дня работы Конгресса проведено 4 пленарных заседания, 34 научных симпозиума по самым актуальным вопросам педиатрии, прозвучали 137 докладов, в том числе специальные лекции ведущих специалистов в различных областях медицины. Были организованы интерактивные сессии, круглые столы, дебаты. При этом обсуждались как частные вопросы в рамках детских субспециальностей (аллергологии, гастроэнтерологии, неврологии, нефрологии, нутрициологии, пульмонологии, ревматологии, онкологии, хирургии и др.), так и глобальные, общепедиатрические, вопросы (факторы риска для здоровья детей, вопросы иммунизации, проблемы детей-инвалидов, организация медицинской помощи детскому населению), а также патогенетические аспекты развития болезней и оптимизация диагностики и лечения.

Не только научное, но и большое общественно-политическое значение имели организация и проведение в рамках EUROPAEDIATRICS-2009 Круглых столов по образованию педиатров, по организации медицинской помощи детям Европы и терапевтическим нуждам для детей.

Российские и европейские ученые-педиатры интенсивно работали в течение всех дней Конгресса над реализацией многогранной научно-практической программы,

которая представляла собой активное продолжение долгосрочного и плодотворного сотрудничества в рамках Международной и Европейской педиатрических ассоциаций.

Большая часть симпозиумов, дискуссий, клинических разборов, образовательных семинаров, объединяющих специалистов различных областей педиатрии и вызывающих огромный интерес у широкой педиатрической общественности, носила междисциплинарный характер, что также являлось уникальной особенностью проведенного Конгресса.

Первое пленарное заседание, открывшее научную часть Конгресса, было проведено под председательством президента EUROPAEDIATRICS-2009 академика А. Баранова, Директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации В. Широковой, заместителя Директора этого Департамента О. Чумаковой, профессоров А. Rubino (Италия), J. Ehrich (Германия), A. Ormisson (Эстония) и посвящалось факторам риска для здоровья детей. С огромным интересом участники Конгресса слушали доклады: «Окружающая среда и здоровье детей в Европе» (М. Kryzanowski, ВОЗ), «Детские болезни цивилизации — обратная сторона медали» (А. Rubino, Италия), «Ребенок-инвалид: положение в Европе» (В. Neville, Великобритания), «Международная педиатрическая ассоциация в защите здоровья детей: достижения и перспективы» (С. Van Chan, Гонконг). Особый интерес вызвали пленарные доклады, посвященные экономическим (А. Gerber, Германия) и организационным факторам в первичном и вторичном звене детского здравоохранения (М. Katz, Израиль) и в общей педиатрии (F. Oberklaid, Австралия), а также доклады Р. Норри (Финляндия) «Проблемы разработки лекарств для детей» и А. Martini (Италия) «Регистры и многоцентровые исследования».

Второй день также начался с пленарного заседания по проблемам педиатрии, проходившего под председательством Е. Olah (Венгрия), Г. Сухих и В. Таточенко. А. Osterhaus (Нидерланды) рассказал о новых респираторных вирусах, М. Vural (Турция) — о новых инициативах ЕРА/UNEPSA по детскому здравоохранению в Европе, R. Vax (Великобритания) представил лучшие лекарства для детей по данным Европейского медицинского агентства, а I. Nulman (Канада) познакомила педиатров с последними данными об эмбриотоксических веществах. В третий день работы Конгресса прошедшее под председательством J. Berkelhamer (США) и М. Vural (Турция) пленарное заседание было посвящено важнейшим направлениям педиатрии — изучению головного мозга ребенка (Ph. Evrard, Франция), программам иммунизации (R. Reinert, Франция), профилактике диабета (В. Петеркова), оказанию медицинской помощи в образовательных учреждениях (В. Кучма).

Серьезное внимание привлекли к себе заседания, посвященные проблемам детской аллергологии и иммунологии. Так, большую аудиторию собрал симпозиум, посвященный иммунопатогенезу аллергии, который проходил под председательством ученых мирового масштаба Р. Eigenmann (Швейцария) и Р. Хаитова. Обсуждались различные проявления пищевой аллергии: поражение кожи (Р. Eigenmann), кишечные симптомы (S. Koletzko, Германия), а также



В перерыве между заседаниями

применение антигистаминных препаратов в педиатрии (J. Lopes dos Santos, Португалия). Вопросам лечения другой, не менее распространенной, но более инвалидизирующей болезни — бронхиальной астмы, было посвящено заседание, где председателями были Р. Eigenmann (Швейцария) и Л. Огородова. В своей лекции Р. Rohunec (Чехия) обсуждал возможности комбинирования старых и новых методов лечения, важности в каждом случае учитывать не только эффективность, но и безопасность применяемой терапии, J. Lopes dos Santos (Португалия) представил современное понятие о паттернах обструкции и фенотипах астмы у детей. А выступление Л. Намазовой-Барановой было посвящено тактике ведения пациентов с наиболее тяжелым течением бронхиальной астмы и новым показаниям для назначения анти-IgE-терапии в детском возрасте.

Еще на одном симпозиуме по иммунологии обсуждали значение ранней диагностики иммунодефицитов (R. Seger, Германия), дифференциальную диагностику нейтропении (J. Skokova, Германия) и показания к трансплантации стволовых клеток (F. Locatelli, Италия).

Председатель симпозиума по онкологии А. Stackelberg (Германия) посвятил свою лекцию лейкемии, Н. Lode (Германия) ознакомил педиатров с новыми аспектами иммунопатологии опухолевого процесса, а доктор R. Ladenstein (Австрия) рассказал о диагностике и лечении нейробластомы у детей.

Бурная дискуссия разгорелась на симпозиуме по таргетной терапии у детей, где обсуждалось лечение ювенильного ревматоидного артрита (Е. Алексеева), аутоиммунных цитопений (А. Масчан), В-клеточных лимфом биологическими агентами (Е. Самочатова), применение гемопоэтических клеток в лечении онкологических болез-

ней у детей (Г. Менткевич). Высоко оценили работу российских детских ревматологов и онкологов председатели симпозиума G. Gaedicke (Германия) и Е. Насонов.

Во все дни работы Конгресса затрагивались очень важные для каждого педиатра вопросы: о переходе в систему взрослого здравоохранения (Н. Gleeson, Великобритания); о симптомах, когда педиатр должен заподозрить онкопатологию (В. Поляков); о соотношении риска и пользы, важности правильно принятого решения по поводу госпитализации ребенка или амбулаторного его лечения (В. Таточенко). Большое заседание было посвящено вопросам специализированной помощи детям (председатели D. Kelly, Ю. Мухина, О. Ковтун). На вопросы: «Когда направлять ребенка к детскому ревматологу (А. Martini, Италия), когда — к кардиологу (М. Школьников), когда — к гепатологу (D. Kelly, Великобритания), как правильно вести детей с редкими болезнями (D. Roos, Нидерланды)», — докладчики и председатели дали исчерпывающие ответы. Подробно о гипертензии у детей рассказали педиатрам Е. Wuhel, J. Janda, T. Seeman на одноименном симпозиуме, а о реабилитации детей с хроническими болезнями прочитала специальную лекцию О. Симонова.

Особое внимание организаторов Конгресса было направлено на обсуждение проблем совершенствования вакцинопрофилактики детских инфекционных болезней, дальнейшей разработки и внедрения клинических рекомендаций и стандартов в детское здравоохранение, широкого использования формулярной системы на основе принципов доказательной медицины, особенностей современной фармакотерапии основных заболеваний детей и подростков.

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) вслед за заседанием по педиатрической фармакологии, где обсуждалось значение лекарственного мониторинга, провело крупный симпозиум по терапевтическим нуждам в педиатрии с участием крупнейших экспертов в этом вопросе — А. Martini (Италия), К. Норри (Финляндия), R. Bax (Великобритания), Della Casa Alberighi (Италия), J. Ehrich (Германия).

Для европейских педиатров оказалось приятной неожиданностью участие в конгрессе Американской академии педиатрии, по инициативе которой, совместно с профессорами Е. Байбариной и В. Амчеславским был проведен интересный симпозиум по реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей старшего возраста, а совместно с ВОЗ и ЕМЕА — 2,5-часовая сессия по иммунизации детей.

Педиатры имели возможность на симпозиумах, посвященных пневмококковым инфекциям, новым вакцинам против них, в том числе комбинированным, услышать доклады R. Dagan (Израиль), L. Temime (Франция), R. Primula (Чехия), V. Usonis (Литва), M. Rose (Германия), а также узнать мнение по этому вопросу председателей — профессоров Ю. Лобзина, Р. Козлова, Л. Намазовой-Барановой, R. Reinert (Франция) и услышать позицию Союза педиатров России о необходимости скорейшего включения пневмококковой вакцинации в Национальный календарь.

Кроме бактериальных, обсуждались и проблемы вирусных и протозойных инфекций. Значению РС-вируса в развитии различной респираторной патологии у детей, возможных путях профилактики и лечения было посвя-

щено заседание, проведенное R. Stein (Аргентина) и В. Таточенко. А о путешествии без вирусных инфекций, о лихорадке и диарее после возвращения из тропиков рассказали на сессии «Тропические инфекции и медицина путешествий» A. Osterhaus (Нидерланды) и J. Evans (Великобритания).

В научной программе Конгресса немаловажное место было отведено обсуждению различных аспектов неврологической патологии у детей. На нескольких заседаниях обсуждались вопросы аутизма (С. Bonnier, Бельгия), патологии мозжечка (D. Riva, Италия), экстренные состояния в неврологии (Ph. Evrard, и L. Titomanlio, Франция). Познавательными для слушателей оказались сообщения B. Schmitt (Германия) о фебрильных судорогах, D. Rating (Германия) — о синкопальных состояниях, а также T. Bast (Германия) — об особенностях хирургического лечения при эпилепсии. Эпилептическим судорогам и нарушениям походки была посвящена и видеосессия, которую подготовили D. Rating и T. Bast. Симпозиум «Взрослые» болезни в педиатрии», проходивший под председательством S. Tenenbaum (Аргентина), О. Масловой и Л. Кузенковой, стал заключительным в обсуждении вопросов оказания медицинской помощи детям с неврологической патологией. Ведущие специалисты по ювенильному рассеянному склерозу поделились своим опытом работы с этой, к сожалению, ставшей нередкой детской болезнью.

Наиболее дискуссионным вопросам нефрологии был посвящен соответствующий симпозиум, где председательствовали M. Bogdanovich (Сербия) и А. Цыгин. О иммуносупрессивной терапии нефротического и нефритического синдромов рассказал ученый из Германии J. Ehrlich, об инфекции мочевыводящих путей — его коллега R. Beetz, о недержании мочи — L. Kovach (Словакия).

На симпозиуме «Лабораторная диагностика» под председательством G. Grguric (Хорватия) и Н. Маянского были представлены новые возможности лабораторных технологий и различных методов визуализации.

Отдельные симпозиумы были посвящены наиболее уязвимой категории детского населения: новорожденным и подросткам. О нарушениях слуха у новорожденных рассказала И. Беляева, о нарушениях умственного развития — А. Ormiston (Эстония), о фетальном программировании — Н. Колеганова (Германия), о психомоторном развитии ребенка и формировании туалетных навыков — R. Adam (Германия). V. Baltag (Дания) посвятила свой доклад проблемам полового и репродуктивного здоровья тинейджеров, а G. Saggese (Италия) рассказал о мероприятиях в подростковом возрасте, потенциально предотвращающих развитие болезней у взрослых.

Участники конгресса смогли познакомиться и с инновациями в детском питании, представленными на нескольких симпозиумах, проведенных под председательством ведущих специалистов в области детской диетологии и нутрициологии — F. Cullu Cokugras (Турция), В. Тутельяна, И. Коня, Г. Буслаевой. С докладом о необходимости международного интегрированного подхода выступил M. Petoello-Mantovani (Италия); S. Aslanoglu (Турция) рассказала о пребиотических олигосахаридах в составе детской смеси; опытом по применению пребиотиков при вирусных диареях поделилась Е. Рославцева. Одной из важных проблем современного общества — ожирению были посвящены доклады F. Chiarelli (Италия)



и М. Моуа (Испания). На следующий день обсуждение темы рационального питания было продолжено на симпозиуме, где председательствовали D. Branski (Израиль), О. Нетребенко, Г. Самсыгина: исходы раннего вскармливания были представлены в докладе Е. Лукушкиной; об особенностях диетотерапии детей с функциональными нарушениями ЖКТ сделала свое сообщение S. Koletzko (Германия), а тему правильного ведения детей с выявленными железодефицитными состояниями продолжили ее коллеги из Германии M. Hentze и A. Weinemann.

Большой интерес среди гостей Конгресса вызвали «Дебаты в педиатрии», посвященные наиболее дискуссионным вопросам современной клинической практики — нужно ли лечить антибиотиками и в каких случаях (P. Guggenbichler, Германия); назначать витамины детям или нет (О. Громова); прививать ли ребенка от гриппа (В. Palash, Нидерланды). В дебатах приняли участие и председатели: Л. Намазова-Баранова и R. Orel (Словения), Р. Козлов и M. Popp (Германия), A. Tozzi (Италия) и В. Учайкин. Горячую дискуссию вызвало и следующее заседание, посвященное актуальным вопросам педиатрии. О метаболических факторах и их вкладе в развитие детей рассказал L. Lindmark из Дании; о том, как изменяются тяжесть болезни и качество лечения с возрастом больного — M. Givcijnjak из Германии; о здоровье детей в будущем — E. Olah из Венгрии. Данные по новым технологиям в производстве фитопрепаратов и их антимикробным эффектам представили M. Popp и S. Maune из Германии.

Важнейшие вопросы поднимались участниками интерактивных сессий, проходивших под председательством A. Martini (Италия), P. Eigenman (Швейцария) и А. Караулова, P. Rohunek (Чехия) и Н. Короткого: Е. Алексеевой были представлены увеиты при хронических болезнях у детей, Е. Карповой — ошибки диагностики и лечения аллергии, а W. Truscott дала советы по рациональному уходу за кожей новорожденных.

Не были обделены вниманием и хирурги — в продолжение мастер-класса, проходящего в рамках EUROPAEDIATRICS-2009 на территории Научного центра здоровья детей, в заключительный день Конгресса был проведен 2,5-часовой симпозиум «Педиатры и детские хирурги: один путь», где ведущими хирургами России и мира (А. Pinter, Л. Адамян, А. Разумовским, P. Sally, Ж. Семеновой, И. Киргизовым) были продемонстрированы наиболее интересные случаи из практики.



Академик РАМН Н.Н. Володин

Большое внимание научным комитетом конгресса было уделено образованию педиатров. Этому был посвящен Сателлитный круглый стол по педиатрическому образованию в Европе (Н. Володин, T. Linne, G. Gaedicke), а также уникальный для нашей страны Обучающий курс по анализу систематических обзоров из библиотеки Кохрейна, проведенный M. Smith и K. Stobart. Кроме того, отдельный симпозиум был посвящен программе постдипломного образования PAPRICA: как и когда диагностировать аллергию в детском возрасте? Своими знаниями по пищевой аллергии поделился P. Eigenmann (Швейцария), по atopическому дерматиту — A. Muraro (Италия), по бронхиальной астме — P. Pohunek (Чехия), а J. Lopes dos Santos (Португалия) рассказал о принципах иммунотерапии. Не осталось в стороне от научной программы и Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. В заключительный день Конгресса было проведено специальное 2,5-часовое заседание, где педиатры получили исчерпывающие сведения по таким распространенным проблемам, как запоры у детей, гипертрансаминаземия, хеликобактерная инфекция, а также узнали современные рекомендации общества по питанию детей-инвалидов и недоношенных детей.

Большое число слушателей, прежде всего из стран СНГ, приняло участие в организованных на базе Научного центра здоровья детей РАМН 1–2 июля 2009 г. предконгрессных мастер-классах по наиболее актуальным вопросам педиатрии и детской хирургии. По сути, были представлены компактные образовательные программы, также направленные на повышение информированности педиатров и детских хирургов по обсуждаемым вопросам. Так, были проведены содержательные мастер-классы

по вакцинации, астмологии, антибиотикотерапии, детской урологии и литотрипсии, кинезитерапии при муковисцидозе, диетотерапии при тяжелых хронических болезнях. Большое число заявок на курсы интенсивного обучения в рамках мероприятий Конгресса свидетельствовали о востребованности предконгрессных обучающих программ и высоком интересе к ним педиатров. В общей сложности участниками этих мастер-классов стали более 650 педиатров и детских хирургов из России, Украины, Беларуси и Казахстана.

Одной из уникальных составных частей программы конгресса стало проведение круглых столов по проблемам педиатрического образования и различиям в системах оказания медицинской помощи детям в странах Европы, в которых приняли участие около 300 ведущих педиатров, организаторов здравоохранения, преподавателей медицинских университетов России, Стран СНГ, Балтии, Восточной и Западной Европы. В рамках этих заседаний прошло активное обсуждение преимуществ различных систем организации помощи детям, необходимости специализированного педиатрического образования в медицинских вузах. Результатом интересной и плодотворной дискуссии было единодушное решение о целесообразности сохранения педиатрического образования и системы педиатрического здравоохранения, в том числе на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи детям.

Круглый стол по педиатрическому образованию был подготовлен при активном участии заместителя председателя Национального организационного комитета, ректора РГМУ, академика РАМН Н. Володина, члена Научного комитета Конгресса профессора G. Gaedicke и профессора T. Linne из Швеции. Этот Круглый стол был посвящен проблемам подготовки педиатров. Учитывая, что в России еще в начале прошлого века была создана уникальная система подготовки детских врачей на специально организованных педиатрических факультетах, изложение информационных блоков шло на сравнении российской и зарубежной модели обучения педиатров. Так, о додипломном этапе образовании детских врачей рассказали Н. Володин (Россия) и G. Gaedicke (Германия), о послевузовском обучении — декан педиатрического факультета профессор Н. Полунина (Россия) и T. Linne (Швеция). А после детального обсуждения разных систем подготовки педиатров все участники Круглого стола обсудили направления дальнейшего сотрудничества — обмен студенческими группами, возможность предоставления рабочих мест для молодых докторов из Европы в России и из России в Европе, а также возможные варианты научного сотрудничества. Поскольку участники Круглого стола были в немалой степени изумлены, узнав об отечественной системе подготовки педиатрических кадров, представившаяся возможность посетить Alma Mater педиатрического образования в России — Российский государственный медицинский университет, — была встречена с огромным энтузиазмом. Посещение РГМУ прошло на высочайшем уровне. Подытоживая итоги увиденного (аудитории медицинского университета, лабораторный комплекс, библиотеку, фантомный класс для отработки практических навыков студентов), один из организаторов Круглого стола, профессор G. Gaedicke признал, что потрясен увиденным, и может лишь конста-

тировать, что такого уровня возможности подготовки студентов-медиков ему довелось увидеть лишь однажды — в Гарвардском медицинском университете...

Множество вопросов и дискуссии участников вызвал и второй сателлитный круглый стол «Разнообразие первичной и вторичной педиатрической помощи в Европе» (председатели: Л. Рошаль, J. Ehrich, M. Pettoello-Mantovani, A. Gerber). В первый же день Конгресса для его участников с целью практического ознакомления с организацией первичной педиатрической помощи в России было организовано посещение детских поликлиник г. Москвы. Мероприятие было инициировано сопредседателем Круглого стола «Разнообразие педиатрической помощи в Европе», директором Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии профессором Л. Рошалем и проведено сотрудниками НИИ Неотложной детской хирургии и травмы и детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова. Около 50 врачей-педиатров из разных стран, в том числе Сербии, Туниса, Финляндии, Хорватии, Греции, Великобритании, Португалии, Бразилии, Франции, Кипра, Кувейта, Китая, США, Германии, под руководством главного врача ДГКБ № 13 В.В. Попова осмотрели различные подразделения больницы, на примере конкретного муниципального учреждения ознакомились с принципами системы детского здравоохранения в России. Согласно проведенному опросу, участники остались довольны посещением больницы и выразили благодарность организаторам мероприятия.

Несомненным достоинством IV Европейского Конгресса педиатров в Москве является и проведение Генеральной ассамблеи Европейской педиатрической ассоциации, которая не только оценила достижения педиатрии в последние годы, но и определила новые задачи по защите жизни и здоровья детей, а также основные государственные, медицинские и социальные пути повышения эффективности сбалансированного детского здравоохранения в европейских странах.

О высоком научном уровне Конгресса свидетельствует большой интерес к его заседаниям, проявленный членами Российской Академии медицинских наук. Так, не только гостями официальных мероприятий Конгресса, но и председателями пленарных и секционных заседаний, сессий и Круглых столов EURIOPAEDIATRICS-2009 стали академик РАН и РАМН Р. Хаитов, академики РАМН Л. Адамян, В. Тутельян, Г. Сухих, В. Учайкин, Ю. Лобзин, Л. Бокерия, С. Грачев, М. Алиев, Е. Насонов, М. Перельман, члены-корреспонденты РАМН М. Богомильский, В. Поляков, В. Воронин.

О несомненном общественно-политическом значении Форума свидетельствует участие в его работе ведущих политических деятелей современной России — Председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению В. Петренко, Председателя Комитета Государственной Думы (ГД) по охране здоровья О. Борзовой, Первого заместителя фракции «Единая Россия» в ГД Т. Яковлевой, Директора Департамента Правительства РФ Н. Найговзиной, а также представителей Министерства здравоохранения и социального развития РФ и других министерств и ведомств.

Своим опытом и достижениями педиатры делились друг с другом не только в залах заседаний, но и на Постерной



На вопросы педиатров отвечает Л. Рошаль

алее, представляющей работы ученых со всего мира. В материалах Конгресса опубликовано 780 научных работ, рассмотрено 326 постерных и заслушано 48 пленарных лекций. 20 авторов лучших постеров имели возможность в специальном зале устно представить результаты своих исследований, 5 из них стали победителями этой сессии: R. Primula (Чехия), А. Платонов (Москва), К. Киргизов (Красноярск), А. Михайлова (Красноярск), Н. Крывкина (Уфа). Последние 3 автора — молодые ученые. Кстати, на этом Конгрессе, впервые в истории, 10 молодых ученых (8 из отдаленных регионов России и 2 из Турции), предоставившие наиболее интересные с точки зрения научного комитета работы, получили гранты и смогли приехать в Москву за счет Европейской ассоциации педиатров. А еще 5 молодых коллег получили такую возможность, благодаря Союзу педиатров России. В рамках Европейского Конгресса в Москве успешно проведена Международная медицинская выставка новейшего медицинского и научного оборудования, в которой приняли участие ведущие зарубежные и отечественные производители лекарственных средств, продуктов питания для детей, изделий медицинского назначения, средств по уходу за детьми, современных информационных технологий и специализированных изданий. Ее уникальность определяется тесной связью с научной программой IV Европейского педиатрического Конгресса. Ведь в эти дни на многочисленных симпозиумах, дискуссиях, семинарах и лекциях можно было не только ознакомиться с новейшими достижениями педиатрии, представленными на выставочных стендах ведущих компаний, но и получить объективную информацию о клинической эффективности новых вакцин, лекарственных средств, продуктов детского питания и оригинальных методов диагностики и лечения. Заинтересованные специалисты получили значительный объем исчерпывающей информации о современных медицинских педиатрических технологиях, новых отечественных и зарубежных препаратах; интенсивно проводились деловые встречи и переговоры о сотрудничестве.

Кроме пленарных докладов и дискуссий, в секциях на Конгрессе было предусмотрено много возможностей для неформальных контактов, что явилось хорошим дополнением к научным дискуссиям и, безусловно, послужит дальнейшему развитию творческих контактов педиатров России, Европы и мира.



Ансамбль песни и танца «Русский север»

Так, в дни работы Конгресса состоялась встреча председателя Исполкома Союза педиатров России академика РАМН А. А. Баранова и членов Исполкома Союза педиатров России с делегацией ведущих педиатров Китая во главе с президентом педиатрической ассоциации Китая профессором Я. Гуи. Целью встречи стало обсуждение перспектив сотрудничества между педиатрическими обществами России и Китая, организация совместных научных и образовательных проектов. В ходе встречи стороны обменялись опытом организации системы медицинской помощи детям в двух странах. Большой интерес коллеги из Китая проявили к основным принципам организации и работы крупнейшего федерального педиатрического центра нашей страны — Научного центра здоровья детей РАМН, на базе которого проходила встреча. С большим вниманием и интересом китайские врачи ознакомились с принципами и основными результатами работы клиник круглосуточного и дневного пребывания, консультативно-диагностического и реабилитационных центров. Гости единодушно отметили уникальность Центра, его прекрасную оснащенность и атмосферу доброжелательности, внимания и любви к детям. Немаловажной чертой прошедшего конгресса стала сбалансированность научной и социальной программ. Примечательно, что Правительством Москвы для делегатов и гостей Конгресса была подготовлена обширная бесплатная культурная программа.

На Церемонии Открытия выступили детский ансамбль «Непоседы», духовая группа оркестра Министерства обороны, «Оркестр XXI века» под управлением народного артиста России П. Овсянникова, мужской хор под управлением В. Рыбина с участием солистов Большого театра: О. Лесничей, А. Валентей, С. Гайдая; артистов балета — народных артисток России А. Антоничевой и Г. Степаненко, заслуженного артиста России А. Сотникова, лауреатов международных конкурсов М. Тюриной, И. Васильева, А. Болотина, А. Водопетова и других; джаз-квартета под управлением О. Кролла.

Бейджи участников Конгресса были пропусками в государственные музеи — Историко-архитектурный, художественный и ландшафтный музей-заповедник «Царицыно», Мемориальный музей космонавтики, музей А. С. Пушкина.

В бесплатных обзорных экскурсиях по Москве приняли участие: 300 человек — на теплоходах и еще 250 — на автобусах. 45 гостей Москвы с удовольствием посетили легендарное место подготовки отечественных космонавтов — Звездный городок, экскурсию по которому провела первая женщина-космонавт, генерал-лейтенант Валентина Терешкова. Театры «Современник» и «Сатирикон» предоставили по 20 билетов на лучшие места своих аншлаговых спектаклей — «Три товарища» и «Синее чудовище». На закрытии Конгресса гости восхищенно рукоплескали Государственному ансамблю песни и танца «Русский Север», а также покорившему всех Государственному камерному оркестру эстрадной музыки имени О. Лундстрема.

Программа Конгресса полностью оправдала лозунг «Восток и Запад, Север и Юг: сбалансированное детское здравоохранение в Европе». Пожалуй, не осталось проблемы, которая не была бы обсуждена ведущими специалистами — учеными и практикующими педиатрами не только Европейских государств, но и многих других стран мира. В этой связи было примечательным завершающее заседание по проблемам педиатрии: после доклада представителей UNICEF о новых инновационных подходах к профилактике у детей и подростков (европейский опыт в России) председатели академик А. Баранов, профессор J. Ehrich и профессор A. Konstantopoulos пожелали друг другу и своим коллегам активно внедрять в медицину своих стран представленные на Конгрессе достижения коллег из других государств, т. е. действовать сообща во благо детского здоровья.

Подводя итоги Конгресса, следует отметить наиболее принципиальные положения современной педиатрии, которые были многократно обсуждены в дни его работы, а именно необходимость всемерно содействовать:

- расширению клинических исследований у детей;
- расширению Национальных календарей вакцинации;
- гармонизации законов, регламентирующих оказание медицинской помощи детям;
- оказанию медицинской помощи детям на любом этапе и в любой стране специально обученными детскими врачами — педиатрами;
- максимальному воплощению в жизнь всех положений Конвенции о правах ребенка;
- с учетом сформировавшегося нового класса болезней детей — болезней цивилизации, контролю за СМИ, пропагандирующими принципы, не являющиеся основой для формирования здорового образа жизни подрастающего поколения.

Итоги Конгресса широко освещаются в СМИ — материалы опубликованы в 118 печатных и интернет — изданиях, показано 9 сюжетов на 8 каналах.

Дети — это всего лишь 20–25% населения Земли, но это 100% нашего будущего.

Поэтому, перефразируя девиз Союза педиатров России, мы можем сказать:
«Сохраним здоровье детей — спасем Мир!»

Медицинские осмотры детей-сирот в SOS-деревне Лаврово становятся традицией

Supporting Lives (поддерживая жизнь) — международная благотворительная программа социальной ответственности компании Danone Baby Nutrition, целью которой является поддержка детей, оставшихся без родителей. Программа существует с 2005 г., обеспечивая и поддерживая жизнь самых ранимых. Danone Baby Nutrition сотрудничает с неправительственной Международной организацией SOS Kinderdorf International, которая заботится о сиротах и нуждающихся детях и проводит свою деятельность во всем мире, организовав более чем 450 детских деревень SOS. Они предоставляют детям, потерявшим или лишенным попечительства своих родителей, постоянный дом и комфортную атмосферу. В основе семьи в SOS деревне четыре базовых элемента: мама, братья и сестры, дом и деревня. Проект «Детские деревни SOS» существует за счет добровольной помощи неравнодушных людей всего мира, в том числе и России.

Детская деревня SOS Лаврово, расположенная в 15 километрах от г. Орла — это небольшая и очень уютная деревенька из 12 семейных домов. В каждом из них живет семья — мама с детьми.

Каждый ребенок, приходя в деревню, наконец-то обретает свой теплый и уютный дом, ласковую и заботливую женщину, которую он с удовольствием сам начинает звать мамой, а также младших и старших сестер и братьев. В первые дни дети ходят с мамой за руку, боясь потерять ее, со слезами на глазах провожают ее, если она уезжает в город за покупками. Со временем они привыкают к тому, что это все навсегда, оттаивают и становятся веселыми и общительными.

В Детскую деревню дети-сироты поступают очень ослабленными и SOS мамы прикладывают много усилий, чтобы укрепить их здоровье. Но в Детской деревне нет постоянного медицинского работника, поэтому мамам приходится выезжать в город на прием к врачам, чтобы следить за состоянием здоровья детей.

В рамках программы социальной ответственности Supporting Lives в России компания Danone Baby Nutrition — Nutricia с 2008 г. сотрудничает с Научным центром здоровья детей РАМН, возглавляемым академиком РАМН А.А. Барановым. В этом году в преддверии Дня защиты детей 23 мая в свой выходной день врачи НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН (директор — проф., д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова) снова приехали в Детскую деревню SOS Лаврово, чтобы второй год подряд провести свою благотворительную акцию — осуществить углубленный осмотр всех детей деревни.

«Учитывая острую потребность в помощи узких специалистов, — рассказывает куратор программы со стороны НЦЗД РАМН, главный врач консультативно-диагностического центра, к.м.н. врач высшей категории Морозова Н.А. — в эту бригаду включили уролога, гинеколога, психиатра, эндокринолога, невролога и окулиста. Всего было осмотрено 72 ребенка. Врачами проведены не только консультации, но и оказана конкретная медицинская помощь. Кроме того, мы убедились, что приемные мамы в основном четко выполняли все рекомендации, данные врачами в 2008 г. Уже получены положительные результаты. Бригада врачей, возглавляемая педиатром, врачом высшей категории Т.А. Гавриловой,





провела около 600 консультаций. Всем детям сделаны электрокардиография и ультразвуковое обследование щитовидной железы и органов брюшной полости. У 42 детей выполнен углубленный осмотр глазного дна, 15 мальчикам проведена малая урологическая операция. Психиатр проконсультировал 11 детей, их мамам даны подробные рекомендации с последующим контролем. Потребность в квалифицированной медицинской помощи в деревнях подобного типа остается очень высокой, что предполагает продолжение работы по этой социальной программе».

Компания Danone Baby Nutrition — Nutricia помогла врачам НЦЗД РАМН приехать в детскую деревню SOS Лаврово. Свою задачу Danone Baby Nutrition — Nutricia видит в том, чтобы помочь детям, оказавшимся в

бедѐ, поддерживая семейную форму воспитания детей, оставшихся без попечительства своих родителей. Присоединяйтесь к нам в поддержке детей в проекте Supporting Lives!



Контактная информация:

302521, Орловская область, Орловский район,
с. Лаврово, Детская деревня SOS
Тел: (4862) 72-15-40.
E-mail: sosdd@mail57.ru

Информация для педиатров



МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.

- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).
- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.
Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.

Инновационный подход к использованию целебных свойств природы. Врачи выражают доверие фитопрепаратам с подтвержденной эффективностью

10 лет назад руководитель предприятия «Бионорика АГ» профессор Михаэль Попп начал претворять в жизнь свою идею об инновационном подходе к созданию лекарственных препаратов из целебных растений. Традиционные знания в области фитотерапии, передовые аналитические методы изучения растений и новейшие производственные процессы были объединены в понятие «фитониринг» (от «фитос» — растение и «инжиниринг» — техническая разработка). Фитониринг стал философией компании «Бионорика АГ» и основой ее стратегического развития в новом тысячелетии.

«Качественный скачок от эмпирической медицины к натуральной фармацевтике с научно подтвержденными параметрами качества и установленными механизмами действия подтверждает правильность выбора нашей стратегии. Все больше пациентов, врачей и фармацевтов признают преимущества наших фитопрепаратов, которые по качеству и эффективности не уступают химико-синтетическим медикаментам, а в отношении безопасности и отсутствия побочных эффектов даже превосходят их».

Профессор М. Попп

Конечно, для компании, занимающейся фитотерапией более полувека, приход к управлению компанией не просто представителя третьего поколения в семейном бизнесе, а дипломированного специалиста по аналитической химии и теоретической фармакологии стало большой удачей. По сути разработанная и внедренная М. Поппом концепция фитониринга обусловила качественный и количественный скачок в применении фитопрепаратов, в том числе у детей. По случаю 10-летнего юбилея создания концепции фитониринга на острове Майорка (Испания) в июле этого года состоялся научный симпозиум с участием известных ученых и руководителей крупнейших медицинских центров Европы, Азии, Америки. В течение трех дней ведущие специалисты из России, Украины, Беларуси, Германии, Австрии, Италии, Узбекистана, Китая, США и многих других стран обсуждали результаты проведенных ими клинических наблюдений и делились своим опытом применения фитопрепаратов в области педиатрии, отоларингологии, гинекологии, урологии.

Испанский остров Майорка не случайно был выбран местом проведения этого форума. Дело в том, что именно здесь, в экологически чистом месте, расположено одно из подразделений компании «Бионорика АГ»: в 1995 г. здесь была основана дочерняя компания «Бионорика Экстрактс С.Л.», которая занимается выращиванием лекарственных растений и производством из них экстрактов. Самостоятельно выращивая растения в экологически безупречных и климатически благоприятных условиях, компания обеспечивает свои производственные мощности бесперебойными поставками высококачествен-

ного сырья. На новом заводе в г. Конселле ингредиенты растений бережно переводятся в сухие или жидкие экстракты. На всех участках своей работы компания точно придерживается международных рекомендаций (GACP — Good Agricultural and Collecting Practice — Надлежащая практика земледелия и сбора урожая, GMP — Good Manufacturing Practice) и внутренних стандартов качества. Параллельно с этим компания постоянно внедряет новые методы культивирования и переработки растений в лекарственные средства.

Фитотерапия стала наукой

«Сегодняшняя аналитическая химия, имеющая вековую историю развития, может измерить количества того или иного лекарственного ингредиента в терапевтическом препарате буквально вплоть до молекулы», — сказал профессор Г. Бонн из Инсбрукского университета. Этот серьезный прорыв в науке позволил М. Поппу не только разработать и внедрить в повседневную практику препараты природного, естественного происхождения, обладающие потрясающими целебными свойствами, но и со всей ответственностью контролировать реальное содержание в их составе тех или иных растительных ингредиентов.

О разработке новых препаратов на основе достижений традиционной китайской медицины рассказал профессор Де-ан Гуо из пекинского университета. «Конечно, не просто вековые, а тысячелетние традиции китайских народных целителей внушают огромное уважение, но и здесь сегодня крайне важным является организация и проведение научных исследований эффективности и безопасности применяемых фитопрепаратов на основе доказательной медицины», — подчеркнул профессор.

«Ни одно растение не похоже на другое», — рассказывал доктор Маркус Ло из Лос-Анджелеса. Состав и концентрации входящих в экстракт веществ отличаются от одного растения к другому, зависят от времени года и от места возделывания. Поэтому разработанные стандарты качества продукции — это основа деятельности компании «Бионорика АГ» в течение уже многих лет. Концепция фитониринга требует осуществления контроля качества на всех этапах выращивания растений, экстракции и производства, включая селекцию собственного семенного материала, а также в ходе исследований фармакологического действия растительных компонентов и при выполнении клинических исследований эффективности и безопасности препаратов.

О том, является ли фитотерапия мифом или реальностью, рассказал профессор В.С. Козлов. С большим юмором им были представлены «народные рецепты», предлагавшие лечить различные болезни ЛОР-органов такими «народными средствами», как тлеющий фитилек из высохшей сердцевинки чесночного зубчика или экстракт на основе вымоченного кирпича. Но фитотерапия, к счастью, эта



та область, где были проведены и очень серьезные доказательные исследования эффективности и безопасности лекарственных препаратов растительного происхождения. По сути «Бионорика АГ» оказалась одной из первых фармацевтических компаний, которые начали организовывать двойные слепые контролируемые клинические исследования препаратов на основе лекарственных растений. Профессор В.С. Козлов из Москвы напомнил участникам симпозиума, что уже в 1979 г. было проведено изучение эффективности и безопасности препарата Синупрет в исследовании такого дизайна. В ходе исследования было установлено, что при лечении пациентов с острым риносинуситом, подтверждавшимся рентгенологическим затемнением околоносовых пазух, результаты терапии пенициллиновым антибиотиком значительно улучшались при одновременном использовании препарата Синупрет. В 1997 г. на основе совокупности разносторонних исследований препарата Синупрет была получена его новая торговая регистрация в Германии, и сегодня Синупрет является единственным пятикомпонентным фитопрепаратом, зарегистрированным как лекарство в соответствии с европейскими правовыми нормами, регулирующими изготовление и применение лекарственных средств. Примечательно, что препарат растительного происхождения для лечения синусита, содержащий экстракты цветков первоцвета (примулы), корня горечавки, цветков бузины, травы садового щавеля и вербены (Синупрет) был первым лекарственным средством, разработанным компанией в 1933 году. На сегодняшний день это лекарственное средство является самым продаваемым во всем мире фитопрепаратом.

О доказанных целебных свойствах других фитопрепаратов — Канефрона Н, применяемого в уро- и нефрологии, Мастодиона, назначаемого женщинам с мастопатией, Бронхипрета, предназначенного для лечения кашля и ОРИ, рассказали профессора А. Амосов из России, Л. Пурицкий и В. Ващула из Беларуси, Т. Ф. Татарчук и Д. А. Сеймивский из Украины, А. Гайбуллаев из Узбекистана, Л. Штирна из Швеции, П. Гуггенбихлер из Германии и Н. Дуггал из США.

Сотрудничая с ведущими специалистами, клиниками, университетами, научно-исследовательскими центрами в разных странах, «Бионорика АГ» создала широкую экспертную сеть в области разработки и производства препаратов на основе лекарственных растений. Сегодня компания производит 14 фитопрепаратов для лечения болезней респираторного тракта, иммунной системы, гинекологических и урологических заболеваний. В 2009 г. были поданы заявки на регистрацию еще ряда новых препаратов.



Создание фитопрепаратов с подтвержденной эффективностью — ключевая задача фармацевтики

Клинические исследования фитопрепаратов компании «Бионорика АГ» проводятся в крупнейших медицинских центрах разных стран Европы и Азии. В ходе симпозиума сотрудники отдела по исследованиям и развитию компании представили сообщения о текущей работе и планах компании. Так, в Германии начата окончательная подготовка к регистрации Дронабинола — препарата, разработанного на основе каннабиноидов (*Cannabis sativa* L), в качестве анальгетического и уменьшающего интоксикацию средства для сопутствующей терапии при тяжелых заболеваниях (СПИД, рак, рассеянный склероз). В Австрии, при поддержке австрийского правительства, начато исследование по раку предстательной железы — об этом рассказал доктор Э. Пирих, возглавляющий «Бионорика Ресёч» — научное подразделение компании в Инсбруке. При поддержке Баварского фонда научных исследований начинаются исследования по профилактике остеопороза с помощью специального растительного экстракта. О новых возможностях борьбы с аллергией с помощью растительных препаратов рассказала доктор Ю. Хауншильд (Германия). В середине 2009 г. планируется завершение программы скрининга по поиску высокоэффективных антивирусных и антибактериальных экстрактов в целях разработки новых растительных лекарственных препаратов. В Китае компанией достигнуты договоренности о взаимодействии с китайскими учеными в области клинических исследований, фармакологии и токсикологии, и идет поиск китайских лекарственных растений для разработки препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, рака печени и возрастных изменений зрения. В России «Бионорика АГ» планирует проведение широкого исследования в ведущих детских клиниках с целью снизить применение антибиотиков при лечении детей, ведь у фитопрепаратов есть выраженные antimicrobные свойства (сообщение профессора С. Мауне из Германии).

«Мы соединяем лучшее, что может сейчас сделать человек, с лучшим из того, что нам может предложить природа», — сказал профессор Михаэль Попп в заключение симпозиума.

Это реальность сегодняшнего дня — и сами пациенты, и их родители проявляют все большую уверенность в терапии лекарственными препаратами естественного происхождения. И это — чистая правда.

«Инновации в детском питании»

Симпозиум с таким названием состоялся в рамках IV Европейского конгресса педиатров «Europaediatrics-2009» при поддержке компании «Danone Baby Nutrition»

IV Европейский конгресс педиатров «Europaediatrics-2009» проходил в Москве с 3 по 6 июля 2009 г. Участников Конгресса приветствовал Президент России Дмитрий Медведев, показав тем самым, какое большое внимание уделяется в нашей стране вопросам охраны жизни и здоровья детей. Необходимость разработки эффективной государственной политики в области охраны здоровья детей подчеркнула в своем выступлении на открытии Конгресса профессор Татьяна Яковлева — первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия», член Комитета Государственной Думы по охране здоровья.

Научная программа Конгресса охватывала различные аспекты педиатрической науки и практики. Симпозиум «Инновации в детском питании», который прошел при поддержке компании «Danone Baby Nutrition», вызвал большой интерес среди участников Конгресса, его посетили более 500 человек.

Важность своевременного формирования адекватного иммунного ответа и роль вида вскармливания в этом процессе подробно осветила в своем выступлении профессор неонатологии, научный координатор Центра детского питания медицинского центра Macedonio Melloni Миланского Университета, доктор медицины Сертак Арсланоглу.

В докладе были представлены результаты двухлетнего исследования влияния пребиотических олигосахаридов IMMUNOFORTIS® на иммунную систему ребенка. Доктор Арсланоглу подчеркнула важность формирования нормального микробиоценоза кишечника с первых месяцев жизни ребенка. Правильный баланс микро-

флоры — ключевой фактор в созревании иммунной системы, так как в кишечнике сосредоточено 2/3 всей лимфоидной ткани (Gut Associated Lymphoid Tissue — GALT). Такое распределение не случайно: слой эпителия, выстилающего кишечник, приблизительно равен по площади теннисному корту. Этот эпителий постоянно подвергается негативным внешним воздействиям, в том числе микробных и пищевых антигенов. Как известно, ребенок рождается с «наивной», незрелой иммунной системой. Кишечная микробиота не сформирована полностью, желудок не является полноценным барьером для патогенов. Вскоре после рождения дети на грудном вскармливании развивают нормальную микрофлору с доминированием бифидо- и лактобактерий и низким числом потенциальных патогенов. У детей на искусственном вскармливании процесс формирования нормального микробиоценоза нарушен [1, 2].

Таким образом, обогащение заменителей грудного молока пребиотическими компонентами, нормализующими состав микрофлоры ребенка, имеет огромное значение, позволяет правильно воздействовать на иммунную систему.

Изучению состава грудного молока и выявлению его иммунных факторов посвящено значительное число исследований. Например, установлено, что одним из таких факторов являются олигосахариды грудного молока, которые являются третьим по содержанию компонентом в его составе после лактозы и липидов (20–23 г/л в молозиве и 12–14 г/л в материнском молоке) и играют важную роль в защитной системе материнского молока, обладая пребиотическими свойствами и прямым воздействием на иммунные клетки [3–4]. Олигосахариды грудного молока обладают сложной структурой и поэтому не входят в состав детских смесей [4–5]. В поисках альтернативного замещения пребиотического эффекта материнского молока была разработана смесь из 90% короткоцепочечных нейтральных галактоолигосахаридов (scGOS) и 10% длинноцепочечных кислых фруктоолигосахаридов (lcFOS) — смесь, зарегистрированная как комплекс IMMUNOFORTIS® [6]. Исследования эффектов данного компонента показали, что молочная смесь, обогащенная пребиотическими scGOS/lcFOS, приводит к развитию кишечной микрофлоры, схожей с микрофлорой детей, находящихся на грудном вскармливании [7–10]. Научная гипотеза исследований, представленная доктором Арсланоглу на симпозиуме, состояла



в том, что смесь пребиотических олигосахаридов может имитировать модуляторную функцию олигосахаридов грудного молока, приводя к снижению аллергической и инфекционной заболеваемости у детей.

Представленное исследование соответствовало международным стандартам (Good Clinical Practice) — двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое. Две группы детей с отягощенным семейным аллерго-анамнезом получали в течение первых 6 мес жизни либо гипоаллергенную смесь с пребиотиками (8 г/л scGOS/lcFOS), либо плацебо (гипоаллергенную смесь аналогичного состава с 8 г/л мальтодекстрина). Уже на этом этапе была показана существенная разница в частоте заболеваний инфекциями верхних дыхательных путей и кишечными инфекциями [11].

Докладчик обратила внимание аудитории, что дальнейшее наблюдение за детьми, которое продолжалось до 2-летнего возраста, не предусматривало использования пребиотиков или пробиотиков ни в составе продукта, ни в другой форме. В исследование были вовлечены 152 ребенка, из них 134 (68 — в группе плацебо, 66 — в исследуемой) завершили весь курс наблюдения.

Результаты исследования продемонстрировали, что смесь, обогащенная пребиотической добавкой (scGOS/lcFOS) достоверно уменьшала частоту проявлений симптомов аллергии (рис. 1). Так, атопический дерматит наблюдался реже в 2 раза, приступы свистящего дыхания регистрировались в 2,7 раза реже, уртикарная сыпь была выявлена реже в 6,8 раза.

Динамика инфекционной заболеваемости и тяжесть протекания инфекций являются показательными маркерами уровня иммунного ответа. Представленное в докладе исследование демонстрирует снижение общей инфекционной заболеваемости у детей, получавших продукт с пребиотиками, на 31%. В данной группе зарегистрировано на 34% меньше эпизодов повышенной ($> 38,5^{\circ}$)

температуры (рис. 2). У детей, получавших обогащенную пребиотиками смесь, инфекционные заболевания протекали в более легкой форме, что подтверждено снижением общего числа случаев, потребовавших назначения антибактериальных препаратов (на 33% меньше).

Таким образом, группа исследователей представила вывод, что полученные положительные эффекты исследуемых пребиотиков (IMMUNOFORTIS®): профилактика манифестации аллергии, снижение инфекционной заболеваемости подтверждают гипотезу о том, что данные пребиотики активно модулируют иммунный ответ организма. Сохранение эффектов после прекращения приема продукта также является подтверждением представленной гипотезы.

В настоящее время наблюдение за детьми продолжается. Авторы планируют в ближайшее время опубликовать результаты за следующий период наблюдения (4 года). Интерес аудитории вызвал доклад, посвященный результатам исследования динамики видового состава бифидобактерий в норме и при инфекционных заболеваниях, а также при различных видах вскармливания (докладчик — ведущий научный сотрудник НЦЗД РАМН Е.А. Рославцева). Руководитель исследовательской группы — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, д.м.н., профессор Людмила Николаевна Мазанкова отметила, что недостаточная изученность данного вопроса нередко определяет неадекватную тактику применения про- и пребиотиков в детской практике.

Изучение видового и субвидового разнообразия бифидобактерий при кишечных инфекциях различной этиологии было проведено с использованием молекулярно-генетических методов — ПЦР с видоспецифическими праймерами у 22 детей в возрасте до года с вирусными диареями. Проведен анализ динамики видового состава бифидобактерий в зависимости от вида вскармли-

Рис. 1. Раннее включение в диету пребиотиков олигосахаридов снижает частоту аллергических проявлений в течение первых двух лет жизни

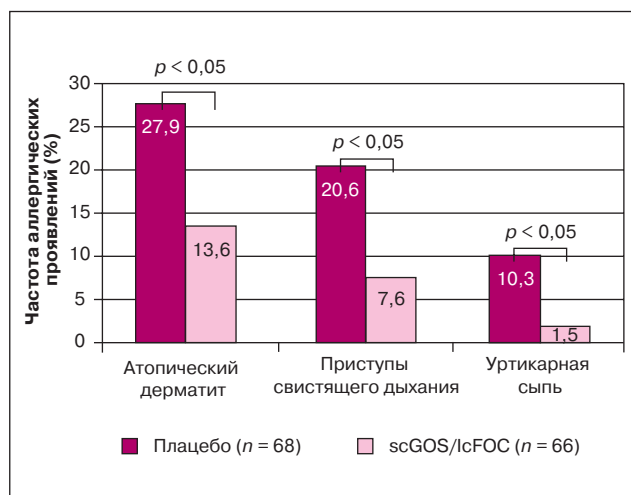
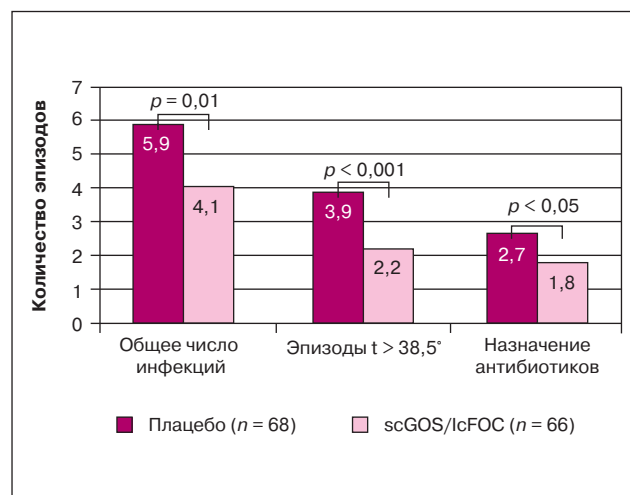


Рис. 2. Раннее включение в диету пребиотиков олигосахаридов снижает частоту инфекций в течение первых двух лет жизни





МАЛЮТКА®

Потому что ВКУСНО!

Любимая поколениями каша «Малышка» теперь называется «Малютка».

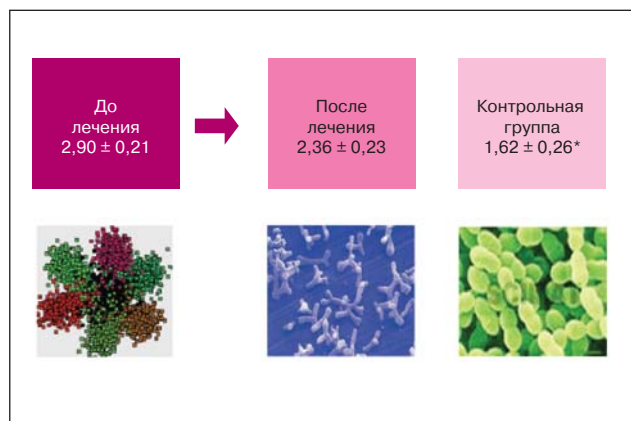
Изменилось только имя, а любимые каши остались такими же вкусными.



Получите консультацию по детскому питанию у наших специалистов по телефону горячей линии: 8 800-100-33-88*

Важно: лучшим питанием для детей первого года жизни является грудное молоко. По вопросам введения прикорма посоветуйтесь с лечащим педиатром. www.nutricia.ru *Звонок по России бесплатный.

Рис. 3. Среднее число видов бифидобактерий на 1 ребенка в группе



Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с группой детей, получавших «Nutrilon Комфорт»; результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка.

вания. Исследуемая группа детей получала молочную смесь «Nutrilon Комфорт с пребиотиками Immunofortis». Контрольная группа получала питание, не содержащее пребиотиков.

Наблюдение в динамике показало: прирост общего числа бифидобактерий был более выражен у детей,

получавших «Nutrilon Комфорт» в сравнении с контрольной группой. Кроме того, при вскармливании «Nutrilon Комфорт» отмечено большее видовое разнообразие бифидобактерий, что свидетельствует о выраженном пребиотическом влиянии продукта (рис. 3). Позитивным эффектом продукта является выявленное повышение sIgA, с достоверной разницей в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать применение смеси «Nutrilon Комфорт с пребиотиками Immunofortis» в питании детей до 1 года с вирусными диареями, что на фоне базисной терапии приводит к стабилизации процессов колонизации кишечника бифидобактериями и расширением их видового разнообразия.

Участники симпозиума активно участвовали в обсуждении представленных результатов исследований. В заключительном слове руководитель отдела детского питания НИИ питания РАМН профессор Игорь Яковлевич Конь отметил, что исследования, проведенные российскими и зарубежными учеными, представляют большой интерес как для развития педиатрической науки, так и для практического здравоохранения. Осознавая всю важность этой научной работы, компания «Danone Baby Nutrition» активно сотрудничает с Союзом Педиатров России, объединяющим практических врачей, ученых и работников высшей педиатрической школы в нашей стране.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — V. 69. — S1035–1045.
2. Orrhage K., Nord C.E. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast-fed infants // Acta Paediatr Suppl. — 1999. — V. 88. — P. 47–57.
3. Eiwegger T., Stahl B., Schmitt J.J. et al. Human milk derived oligosaccharides and plant derived oligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro // Pediatr Res. — 2004. — V. 56. — P. 536–540.
4. Boehm G., Stahl B. Oligosaccharides from milk // J. Nutr. — 2007. — V. 137. — S847.
5. Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides // J. Nutr. — 2006. — V. 136. — P. 2127–2130.
6. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J. et al. Prebiotic concept for infant nutrition // Acta. Paediatr. Suppl. 2003. — V. 91. — P. 64–67.
7. Boehm G., Lidestri M., Casetta P. et al. Supplementation of an oligosaccharide mixture to a bovine milk formula increases counts

of faecal bifidobacteria in preterm infants // Arch. Dis. Child. Feta. Neonatal. Ed. — 2002. — V. 86. — F178–81.

8. 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.

9. Schmelzle H., Wirth S., Skopnik H. et al. Randomised double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — V. 36. — P. 343–351.

10. Knol J., Scholtens B., Kafka C. et al. Colon microflora in infant fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast fed infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005. — V. 40. — P. 36–42.

11. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B. et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age // Arch. Dis. Child. — 2006. — V. 91. — P. 814–819.



С.Р. Саломова¹, А.М. Федоров²¹ Республика Узбекистан² Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

Оптимизация терапии острых респираторных инфекций у детей, проживающих в Республике Узбекистан

Острые респираторные заболевания являются ведущей инфекционной патологией детского возраста и основной причиной назначения детям медикаментозной терапии, в т.ч. антибактериальных препаратов. С учетом того, что большинство острых респираторных инфекций (ОРИ) в детском возрасте имеют вирусную этиологию, эффективность противомикробных препаратов должна сравниваться с эффективностью «плацебо» в контрольной группе. То есть применение антибиотиков при ОРИ будет сопровождаться выздоровлением детей, что будет поддерживать миф об их эффективности и обуславливать их широкое применение при ОРИ. Наряду с антибиотиками, часто и необоснованно используются при ОРИ жаропонижающие средства. Антипиретики назначаются практически всем детям при температуре выше 38° и большинству детей с субфебрильной температурой.

Избыточное назначение лекарств резко повышает стоимость лечения, повышает расходы родителей и «съедает» существенную часть бюджета здравоохранения. Так, в США затраты, связанные с лекарственными осложнениями, возникающими в результате неправильного и избыточного назначения лекарственных препаратов, составляют 76,6 млрд долларов в год; в Германии — 588 млн долларов в год.

Цель исследования — изучить тактику медикаментозной терапии острых респираторных инфекций в Узбекистане и сравнить ее с современными международными рекомендациями по лечению ОРИ.

Были проанализированы амбулаторные карты (сплошным методом) 381-го ребенка в возрасте от 0 до 7 лет, перенесших ОРИ в 2005–2006 гг., наблюдавшихся в детской поликлинике МСЧ НГМК г. Учкудук (Республика Узбекистан). В разработку вошло 1194 эпизода ОРИ. Для оценки терапевтической тактики врачей педиатрического стационара изучено 270 историй болезни детей с различными формами ОРИ, госпитализированных в педиатрическое отделение

в 2005–2006 гг. В 2005 г. для врачей поликлиники и стационара были проведены занятия по оптимизации лекарственной терапии острой респираторной патологии, в ходе которых было рассказано об этиологии респираторных заболеваний, современных подходах к назначению этиотропной и симптоматической терапии, основанных на положениях доказательной медицины. После этого был проведен анализ изменений в лекарственной терапии.

К неосложненным ОРИ были отнесены респираторные эпизоды, которые в амбулаторных картах были обозначены как острая респираторная вирусная инфекция, грипп, фарингит, ларингит, трахеит, аденовирусная инфекция, бронхит. К осложненным ОРИ отнесены респираторные эпизоды, которые были обозначены в амбулаторных картах диагнозами «отит», «синусит», «ангина», «пневмония».

Анализ терапевтической тактики врачей амбулаторного звена показал высокую частоту назначения противомикробных препаратов по поводу неосложненных ОРИ. В целом, более 80% неосложненных ОРИ лечатся антибиотиками. Чаще всего их назначают детям в возрасте 0–2 лет (93%). У детей дошкольного возраста частота назначения антибиотика несколько снижается, но остается весьма высокой (74%). Вне зависимости от возраста все дети с диагнозами «аденовирусная инфекция» и «ларингит» получали антибиотики. Среди детей с неосложненными ОРИ, пролеченных антибиотиками, доля больных с нормальной температурой достигала 25%.

В большинстве случаев антибактериальные препараты назначались детям в первые 3 дня болезни, вне зависимости от возраста больных (85–80%).

Достаточно часто дети с неосложненными ОРИ получали комбинированную антибактериальную терапию. Одновременно два антибиотика назначались в 33-х (8%) респираторных эпизодах, каждому четвертому ребенку с ларингитом.

При выборе антибактериального препарата для лечения ОРИ участковые педиатры отдавали предпочтение препаратам пенициллинового ряда (68%). Ко-тримоксазол получали дети в 14% случаев. Частота назначения цефалоспоринов, макролидов и гентамицина составила, соответственно, 11, 3 и 4%.

Жаропонижающие препараты детям с ОРИ назначались почти во всех респираторных эпизодах, протекавших с температурной реакцией (92%), причем дети 0–2 лет получали антипиретики во всех случаях, более старшего возраста — чуть реже. Наиболее часто используемым жаропонижающим препаратом был парацетамол (77%), однако достаточно высоким был процент назначения салицилатов (16,5%), в т. ч. у детей 0–2 лет (14%).

После проведения занятий по оптимизации лекарственной терапии отмечено снижение частоты назначения антибиотиков при неосложненных ОРИ с 83 до 54%, в основном у детей дошкольного возраста (46%). Резко сократилась до единичных случаев практика назначения комбинированной антибактериальной терапии (менее 1%).

Противомикробные препараты на 20% чаще стали назначаться после 3 дня болезни; увеличилась доля пероральных антибиотиков с 62 до 83%.

В структуре антибактериальных средств, назначаемых амбулаторно, при сохранении лидирующих позиций у препаратов пенициллинового ряда (62%), увеличилась частота назначения цефалоспоринов (28%), и существенно снизилась частота назначения ко-тримоксазола и гентамицина (6 и 1%, соответственно).

Тактика применения жаропонижающих препаратов после занятий по оптимизации терапии также изменилась: антипиретики стали назначать почти в 2 раза реже (54%), в основном, за счет более редкого назначения антипиретиков дошкольникам (31 против 90% в 2005 г.). Наименьшее сокращение частоты применения антипиретиков было в группе детей 0–2 лет (на 17%). При выборе препарата еще чаще стал использоваться парацетамол (92%). Сократилось применение салицилатов до 3%, причем у детей первых лет жизни они вообще не назначались. Метамизол использовался в единичных случаях при вызовах скорой помощи.

Анализ историй болезни детей с различными формами ОРИ, госпитализированных в стационар, показал, что антибактериальная терапия назначается практически всем поступившим в отделение. При том, что большинство госпитализированных детей имело неосложненное течение ОРИ (66% в 2005 г.), большинству (96%) из них применяли противомикробные препараты. Избежали назначения только 3 ребенка с множественной аллергией на антибиотики.

Комбинированная антибактериальная терапии назначалась в 28% случаев. Спектр противомикробных препаратов, используемых в стационаре, в целом,

был похож на таковой в амбулаторной практике. Анальгетики получили большинство госпитализированных детей (85%), причем практически половина назначений приходилась на метамизол (47%).

После занятий по оптимизации ведения детей с ОРИ отмечалось снижение частоты назначения антибиотиков при неосложненных формах инфекции (с 96 до 74%) преимущественно за счет детей дошкольного возраста с субфебрильной температурой, у которых применение антибиотика сократилось с 94 до 43%. Более чем в 2 раза увеличилась частота назначения пероральных форм (с 16 до 40%), и в 5 раз реже стали назначаться повторные курсы антибиотика. Врачи стационара стали реже использовать гентамицин (4%) и несколько чаще цефалоспорины (15%). Изменения в тактике жаропонижающей терапии проявились в незначительном сокращении частоты назначения антипиретиков с 85 до 72%, в основном, за счет дошкольников с субфебрильной температурой — у них снизилось применение антипиретиков с 94 до 43%. После занятий с врачами в 2 раза сократилось использование метамизола.

Результаты проведенного исследования показали высокую частоту необоснованного назначения антибиотиков при лечении детей с респираторной патологией, проживающих в Республике Узбекистан. Выявлен недостаточный уровень знаний педиатров, работающих в г. Кучкудук, по вопросам этиологии острых респираторных инфекций. Педиатры по-прежнему продолжают рассматривать младший возраст как фактор риска более тяжелого течения болезни, что отражается в большей частоте назначения антибиотиков и жаропонижающих препаратов. Те формы респираторных инфекций, которые протекают с более яркой, пугающей симптоматикой (лихорадка при аденовирусной инфекции, инспираторная одышка при ларингите), лечили антибиотиками практически в 100% случаев.

Проведение цикла занятий, в ходе которых педиатры были проинформированы об этиологии респираторной патологии, чувствительности современной пневмотропной флоры к антибиотикам, современным подходам к рациональной антибактериальной и симптоматической терапии позволило добиться некоторых позитивных сдвигов. В большей степени удалось оптимизировать терапию ОРИ у детей, наблюдавшихся амбулаторно, в меньшей степени — терапию стационарных больных. Лишь на 20% удалось сократить необоснованные назначения антибиотиков, преимущественно среди детей дошкольного возраста.

По-видимому, для достижения лучших результатов, наряду с образовательными программами, необходимо подключение других факторов (административный контроль, разработка методических рекомендаций, санитарно-просветительная работа с населением и пр.).