

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишневая Е.А., к.м.н., Алексеева А.А.

Дизайн

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

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Волков А.И. (Нижегород), д.м.н., проф.

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

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

Гедике Г. (Германия), проф.

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

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Дулькин Л.А. (Челябинск), 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.

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

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

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

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Учайкин В.Ф. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Шилев 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», 129972, Москва, ул. Сущевский вал, д. 64. Тел.: (499) 501-34-79.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ
	С.В. Тополянская
6	ОБЩИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕТЕЙ
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
	А.С. Колбин, С.В. Сидоренко, Ю.Е. Балыкина
12	ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ — ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ?
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	А.А. Тарасова, М.П. Костинов
18	КЛИНИЧЕСКИЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
	Р.Ф. Тепаев
24	ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ДЕТЕЙ
	ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ
	В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Л.К. Катосова, М.С. Седова, И.В. Зубкова
30	ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ИНОЗИН ПРАНОБЕКСА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ
	РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
	Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова
38	ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЗДОРОВЫХ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
	А.В. Островская, С.А. Шер
44	ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
	РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ
	С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, Т.М. Букина, Д.А. Савин, С.В. Пилия, А.С. Петрухин
48	БОЛЕЗНЬ НИМАННА–ПИКА ТИП С. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
	П.В. Шумилов
54	НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ. РОЛЬ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА
	ЛЕКЦИЯ
	И.М. Косенко
60	ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ — НУЖНА ЛИ КОРРЕКЦИЯ ПИТАНИЯ?
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
	П.В. Шумилов, М.Г. Ипатова, Л.И. Кафарская, А.Н. Шкопоров, А.С. Потапов
71	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Л.И. Захарова, Н.С. Кольцова
78	СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
	В.А. Горайнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Н.Т. Воробьева, Л.А. Шишло, М.М. Морозова, Т.Ю. Чепрасова
82	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНАЛОГА ЦИКЛОСПОРИНА А
	М.Ю. Денисов, Е.Ю. Шведкина
88	ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У МЛАДЕНЦЕВ
	КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ
	М.А. Смирнова, Л.И. Мозжухина, Е.В. Шубина, В.Н. Федоров
94	ОСОБЕННОСТИ БИОАМИНОВОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
97	АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
	М.А. Сновская, О.В. Кожевникова, А.К. Геворкян, Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова-Баранова
99	ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
104	НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ»
106	КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
109	ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPSA

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor

Deputy editors-in-chief

Korostovtsev D.S., PhD, professor;
Chumakova O.V., PhD, professor

Research editors

Antonova E.V., MD;
Buslaeva G.N., PhD, professor

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Vishneva E.A., MD, Alekseeva A.A.

Art director

Arkhotuk A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.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

Dulkin L.A. (Chelyabinsk), 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

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

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

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

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

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

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

Sidorenko I.V. (Moscow), MD

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

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

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

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

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

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

Timofeeva A.G. (Moscow), MD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia

2/62, Lomonosovsky pr.,

Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed in the printing-office «DEPO»,

64, Sushevsky val str., Moscow, 129972,

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

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITORIALS
5	L.S. Namazova-Baranova
	CLINICAL TRIALS IN PEDIATRICS
	S.V. Topolyanskaya
6	METHODOLOGICAL ISSUES OF CLINICAL TRIALS IN THE PEDIATRIC POPULATION
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin, S.V. Sidorenko, Yu.E. Balykina
12	TRIALS OF NEW ANTIBACTERIAL AGENTS — ANY PROSPECTS?
	VACCINATION IN MODERN WORLD
	A.A. Tarasova, M.P. Kostinov
18	CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECT OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATED VACCINES IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS
	URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS
	R.F. Tepaev
24	DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK IN CHILDREN
	IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRICS
	V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, L.K. Katosova, M.S. Sedova, I.V. Zubkova
30	ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF COMBINED EFFECT IMMUNOMODULATOR INOSINE PRANOBEX IN PREVENTING RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH ALLERGIES REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN AND TEENAGERS
	REPRODUCTIVE HEALTH OF CHILDREN AND TEENAGERS
	N.A. Buralkina, E.V. Uvarova
38	OVARIAN RESERVE IN HEALTHY ADOLESCENT GIRLS
	MEDICATIONS AND SIDE EFFECTS
	A.V. Ostrovskaya, S.A. Sher
44	SPECIFICS OF DRUG PHARMACOKINETICS IN PREGNANCY
	RARE DISEASES
	S.V. Mikhailova, E.Yu. Zakharova, T.M. Bukina, D.A. Savin, S.V. Piliya, A.S. Petrukhin
48	NIMANN-PICK TYPE C DISEASE. CLINICAL CASE STUDIES
	LITERATURE REVIEW
	P.V. Shumilov
54	PENDING ISSUES OF PATHOGENESIS IN CHILDREN'S INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES. THE ROLE OF INTESTINAL PARIETAL MICROFLORA
	LECTURE
	I.M. Kosenko
60	HEALTH OF CHILDREN — A NEED TO ADJUST NUTRITION?
	ORIGINAL ARTICLE
	P.V. Shumilov, M.G. Ipatova, L.I. Kafarskaya, A.N. Shkoporov, A.S. Potapov
71	CLINICAL SIGNIFICANCE OF PARIETAL MICROFLORA IN CHILDREN WITH NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	L.I. Zakharova, N.S. Koltsova
78	MODERN ACHIEVEMENTS IN EARLY NEONATAL FEEDING OF PRETERM INFANTS
	V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, N.T. Vorobieva, L.A. Shishlo, M.M. Morozova, T.Yu. Cheprasova
82	CASE STUDY OF USING THE DOMESTIC ANALOGUE OF CYCLOSPORINE A
	M.Yu. Denisov, E.Yu. Shvedkina
88	FUNCTIONAL DISORDERS OF THE DIGESTIVE TRACT IN INFANTS
	SHORT REPORT
	M.A. Smirnova, L.I. Mozhukhina, E.V. Shubina, V.N. Fedorov
94	SPECIFICS OF BIOAMINE STATUS IN INFANTS AND PRESCHOOL CHILDREN WITH ASTHMA
	PRESS-RELEASE
97	ACTUAL PROBLEMS OF BREAST FEEDING
	M.A. Snovskaya, O.V. Kozhevnikova, A.K. Gevorkyan, R.M. Torshkoeva, L.S. Namazova-Baranova
99	RISK FACTORS FOR DEVELOPING ATOPIC DISEASES AND MODERN DIAGNOSTICS METHODS
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
104	CONFERENCE «PHARMACOTHERAPY AND DIETOLOGY IN PAEDIATRICS»
106	COMPETITION FOR YOUNG SCIENTISTS
109	MATERIALS OF EPA/UNEPSA



Здравствуйте, дорогие друзья!

Всем привет от дружественных нам педиатров Китайской Народной Республики!

Так случилось, что лишь сейчас, на n-ном году своей, прямо сказать, уже не очень короткой жизни, мне посчастливилось впервые побывать в Поднебесной. Почему посчастливилось? Сейчас постараюсь объяснить. Посещение самых крупных детских госпиталей Пекина и Шанхая, принимающих за день от 6 до 10 000 (!) маленьких пациентов, выступление с лекцией на конференции педиатров в старинном городе Тяньцзине (бывшей столице империи), проходившее в почтительной тишине, широченные проспекты Пекина и неповторимые небоскребы Шанхая, многоярусные дороги и отсутствие людской скученности при фантастическом народонаселении, неповторимая китайская кухня — эти незабываемые впечатления, мне кажется, останутся со мной навсегда...

Но ощущение истинного счастья родилось тогда, когда мы подписали с китайскими коллегами договоры о долгосрочном сотрудничестве — между профессиональными ассоциациями педиатров России и Китая, между медицинскими университетами Москвы, Пекина и Шанхая, а также между нашим Научным центром здоровья детей РАМН и пекинскими и шанхайскими детскими госпитальями.

Потому что счастье — это когда ты понимаешь, что педиатрия не имеет границ ни в пространстве, ни во времени!

**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
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РГМУ,
член Исполкома Международной педиатрической ассоциации
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Hello, Dear Friends!

Greetings from our friendly pediatricians of the People's Republic of China!

It so happened that only now, in the nth year of my, to put it boldly, not so short life, I was lucky enough to visit the Celestial Empire. Why lucky? I will now try to explain myself. Visits to the largest children's hospitals of Beijing and Shanghai that admit between 6,000 to 10,000 (!) little patients a day, a presentation at the Conference of Pediatricians in the ancient city of Tianjin (the Empire's former capital) that was given in respectful quiet, the wide avenues of Beijing and unparalleled skyscrapers of Shanghai, multi-level highways and lack of crowds despite a huge population, unique Chinese cuisine — I believe these unforgettable memories will stay with me forever...

But the feeling of true happiness came when we had signed long-term cooperation agreements with the Chinese colleagues — between the professional associations of pediatricians of Russia and China, between medical universities of Moscow, Beijing and Shanghai, between our RAMS' Research Centre for Children's Health and children's hospitals of Beijing and Shanghai.

Because happiness is when you realize that pediatrics has no borders in space or time!

**Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Professor,
Director of Institute of Preventive Pediatrics and Rehabilitation
of Scientific Center of Children's Health, RAMS,
Head of the Department of allergology and Clinical Immunology
of Pediatric Faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Head of the Pediatric Department of the Russian State Medical University,
Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee
Leyla Namazova-Baranova**

С.В. Тополянская

ЗАО «Алмедис», Москва

Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей

Контактная информация:

Тополянская Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, медицинский советник ЗАО «Алмедис»

Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 5, тел.: (495) 937-43-18

Статья поступила: 22.08.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Проведение клинических исследований у детей — трудоемкая задача как для организаторов, так и для педиатров-исследователей. Сложность набора пациентов, значительная гетерогенность популяции, специфические побочные реакции, затруднения в определении объективных конечных показателей обуславливают специфичность дизайна клинических исследований в педиатрии. В статье освещаются ключевые проблемы и методологические аспекты: планирование, дизайн, контрольные группы, набор пациентов. Подчеркивается необходимость строгого учета специфических особенностей детского организма и мультидисциплинарного подхода с участием педиатра уже на самых ранних этапах планирования, предварительных консультаций с родительскими организациями, детьми и регуляторными органами.

Ключевые слова: клинические исследования, методология, планирование, дизайн, набор пациентов, дети.

В последние годы после принятия в европейских странах и в США ряда законодательных актов, регулирующих вопросы клинических исследований у детей, отмечается тенденция к увеличению числа и повышению качества исследований лекарственных препаратов в педиатрии. Однако, проведение клинических исследований у детей по-прежнему остается достаточно сложной и трудоемкой задачей как для организаторов, так и для педиатров-исследователей. Какие же факторы определяют сложность, и почему фармацевтические компании и врачи нередко с трудом берутся за их осуществление?

Выделяют следующие сложности в проведении клинических исследований у детей [1–6]:

- **Трудности набора детей для участия в исследованиях.** Это связано отчасти с небольшим числом детей, страдающих определенными заболеваниями. У детей реже, чем у взрослых, воз-

никают хронические болезни, поэтому и в педиатрии лекарственные средства реже используют для длительного лечения. Меньший, чем у взрослых, размер популяции при многих хронических заболеваниях обуславливает необходимость вовлечения в исследование большого числа центров. Поэтому само исследование нередко принимает международный характер.

- **Значительная гетерогенность популяции.** Детское население представлено не одной, а несколькими возрастными группами, отличающимися друг от друга по своим физиологическим и психическим особенностям. В связи с этим нередко бывает необходимым проведение отдельных исследований в каждой возрастной группе детей.
- **Этические вопросы.** Для участия ребенка в исследовании обязательно наличие информированного согласия родителей; кроме того, дети, в отличие

S.V. Topolyanskaya

«Almedis», Moscow

Methodological issues of clinical trials in the pediatric population

Conducting clinical trials on children population is a challenge both for organizers and pediatricians involved in trials. Difficulties in recruiting patients, a significant heterogeneity of the population, specific side reactions, difficulties in identifying the objective final points warrant the specific nature of designing clinical trials in pediatrics. The article illustrates key issues and methodology aspects: planning, design, control groups, patient recruitment. It stresses the need to carefully consider specific characteristics of a child's system and multi-disciplinary approach involving a pediatrician at the early stages of planning, preliminary consultations with parent organizations, children and regulators.

Key words: clinical trials, methodology, planning, design, patient recruitment, children.

от взрослых, не могут быть добровольцами, поэтому здоровые дети обычно не принимают участие в исследованиях.

- **Неудобство**, связанное, прежде всего, с нарушением повседневной деятельности и временными затратами как для самого ребенка, так и для членов его семьи.
- **Необходимость в специальном оборудовании, соответствующих лабораториях и квалифицированном персонале** и т.д.
- **Специфические побочные реакции.** Лекарственные препараты могут вызывать у детей развитие специфических (не только известных, но и неизвестных) нежелательных или побочных реакций. Профиль нежелательных эффектов у детей и взрослых нередко различен, некоторые из них могут не соответствовать тем, что наблюдаются у взрослых пациентов. Кроме того, нежелательные реакции у детей могут проявляться не сразу, а на более поздних стадиях роста и созревания. Лекарственные препараты могут оказывать влияние на физическое развитие ребенка, его когнитивное развитие. Для определения возможного влияния лекарственных средств на костную ткань, иммунное и половое созревание, поведение и развитие ребенка необходимы долгосрочные исследования, независимо от того, продолжает ли ребенок получать определенную терапию или нет.
- **Затруднения в определении объективных конечных показателей**, так называемых конечных точек (самый объективный показатель — летальный исход, который при большинстве детских болезней встречается довольно редко).
- **Необходимость в специальных лекарственных формах для детей.**

Планирование клинических исследований у детей

Перед началом клинических исследований у детей организаторам надо решить ряд вопросов [1]:

- какова распространенность у детей заболевания, для лечения которого планируется применять исследуемый препарат;
- какова тяжесть данного заболевания или патологического состояния;
- доступны и приемлемы ли альтернативные методы лечения;
- является ли исследуемый препарат действительно новым или представителем уже известного класса препаратов;
- существуют ли у детей специальные показания для данного препарата;
- есть ли необходимость в разработке специальных педиатрических конечных точек;
- определить возрастные группы детей, которым возможно назначение данного препарата;
- оценить потенциальную безопасность исследуемого препарата у детей;
- есть ли необходимость в разработке специальных педиатрических лекарственных форм.

При планировании клинического исследования в педиатрии необходимо учитывать уязвимость детской популяции. Необходим мультидисциплинарный подход с участием педиатра и клинического фармаколога уже на самых ранних этапах планирования, предварительных консультациях с родительскими организациями, детьми

и регуляторными органами [2]. Исследования у детей диктуют необходимость подбора персонала, более опытного и более многочисленного, чем при исследованиях у взрослых. В итоге бюджет клинического исследования у детей может оказаться более значительным, чем при наблюдениях у взрослых. В то же время существует вероятность, что одобренный на основании результатов проведенных исследований лекарственный препарат будет получать только небольшое число пациентов, в связи с чем клинические исследования у детей могут быть менее привлекательны для фармацевтических компаний с коммерческой точки зрения, чем исследования у взрослых [3, 4]. **Именно поэтому в законодательстве развитых стран предусмотрены меры, поощряющие проведение педиатрических клинических исследований фармацевтическими компаниями**, о чем подробно говорилось в предыдущих статьях данного цикла.

Время проведения клинических исследований у детей

Закон «Об обращении лекарственных средств» гласит, что исследованию у детей «должно предшествовать клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения на совершеннолетних гражданах» [7].

Кроме того, клиническим исследованиям по эффективности и безопасности лекарственных препаратов, а также фармакокинетическим исследованиям, должны всегда предшествовать исследования на экспериментальных моделях [8]. Вместе с тем проведение клинических исследований у детей не следует откладывать до завершения исследований или регистрации лекарственного препарата у взрослых [1].

Поскольку клиническое исследование всегда несет в себе некоторый риск (от минимального — при осмотре и расспросе до высокого — при химиотерапии или хирургическом лечении) для участвующих в нем пациентов, решение вопроса о времени начала наблюдения у детей всегда представляет собой одну из важных этических проблем [8]. Так как риск наиболее высок в ранних фазах клинических исследований, возникает вопрос: в какой же точке развития лекарственного препарата можно начинать клинические исследования у детей?

Время начала наблюдения зависит как от выбранной нозологии, так и от самого лекарственного препарата, его безопасности, эффективности и возможности альтернативных методов лечения [1, 2]. Согласно международным рекомендациям, предлагаются следующие временные точки начала клинических исследований у детей [1, 2, 8]:

- **Лекарственные препараты для лечения заболеваний, встречающихся преимущественно или исключительно у детей.** Всю программу разработки препарата в таких случаях следует проводить в педиатрической популяции (хотя данные по первичной переносимости и безопасности препарата должны быть получены, как правило, у взрослых); клинические исследования у детей могут начинаться таким образом уже с исследований I или II фазы. Надо отметить, что некоторые лекарственные препараты могут быть рационально изучены только в педиатрической популяции даже в начальных фазах, в частности при невозможности получить необходимую информацию на основе исследований у взрослых (например, при-

менение сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных).

- **Лекарственные препараты для лечения встречающихся и у взрослых, и у детей тяжелых или угрожающих жизни заболеваний, для которых терапевтические возможности пока еще не существуют или ограничены.** Наличие тяжелого или угрожающего жизни заболевания, для которого данный лекарственный препарат представляет собой потенциально важное достижение в терапии, делает необходимым относительно раннее и срочное начало педиатрических исследований. В данном случае к программе разработки лекарственного препарата у детей следует приступать достаточно рано, после оценки первичных данных по безопасности и переносимости препарата и получения доказательств его потенциальной пользы, иначе говоря — со II или III фазы исследований.
- **Лекарственные препараты для лечения других заболеваний и патологических состояний.** В этих случаях клинические исследования начинают обычно в более поздних фазах клинической разработки препарата или даже после получения достаточного постмаркетингового опыта применения его у взрослых (особенно при сомнениях в безопасности препарата). Изучение этих лекарственных средств в педиатрической популяции начинают обычно не ранее II или III фазы.

Стоит отметить, что в ходе или после завершения исследований II или III фазы у взрослых изучение многих новых химических веществ останавливают в связи с их неэффективностью или неприемлемым спектром побочных эффектов. В связи с этим очень раннее начало изучения лекарственных средств у детей может подвергнуть их неоправданному риску вследствие воздействия препарата, который окажется неэффективным или небезопасным. Однако, если лекарственный препарат создает явные терапевтические преимущества для педиатрической популяции, даже при нетяжелых заболеваниях его исследования нужно начинать как можно раньше [1].

Дизайн клинических исследований у детей

Поскольку специальных «педиатрических» видов дизайна не существует, к разработке программы клинического исследования у детей применимы все требования к их проведению у взрослых [1]. Дизайн у детей зависит от возрастной группы, нозологии, фазы развития лекарственного препарата, целей исследования, стандартов медицинской помощи и законодательных требований [2]. Общие рекомендации к дизайну клинических исследований у детей обычно сводятся к следующим положениям: ясные цели; первичная конечная точка, соответствующая возрастной группе; честная и сбалансированная оценка потенциальных рисков и предполагаемой пользы; уменьшение сложности и рисков [2].

При планировании исследования необходимо предпринять все меры для того, чтобы предупредить получение необъективных результатов. Следует избегать открытых и неконтролируемых исследований, особенно с целью демонстрации эффективности того или иного лекарственного препарата [2, 9, 10]. Объем выборки клинического исследования, проводимого у детей, должен быть минимальным, насколько это возможно, и вместе с тем доста-

точным для обеспечения демонстрации соответствующей эффективности с необходимой статистической мощностью [2, 9]. На этапе планирования исследования необходимо взвесить возможность проведения исследования на меньшем или большем числе пациентов, но с менее инвазивными процедурами [9].

Принципы дизайна исследования, статистического анализа и выбора контрольных групп, разработанные для исследований у взрослых, в общем применимы к клиническим исследованиям у детей, однако имеются определенные особенности, делающие педиатрические исследования уникальными [1, 10]. Так, при исследовании эффективности лекарственных препаратов может возникнуть необходимость в разработке, валидации и применении различных конечных точек, то есть показателей, которые оцениваются в клиническом исследовании, специфичных для каждой возрастной группы или подгруппы развития [1, 11]. Кроме того, в разных возрастных группах могут потребоваться разные методы для оценки субъективных симптомов (например, боли) [1]. Состояние ребенка и динамику его болезни в ходе исследования оценивают, как правило, родители (или другие родственники), но всегда желательно получить от самого ребенка личную оценку его состояния [9].

Кроме того, необходимо четко определить конкретные возрастные группы детей, включаемых в исследование. Особое внимание при формировании популяции исследования необходимо уделить включению и четкому определению этнических подгрупп или подгрупп с теми или иными генетическими нарушениями (например, с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), поскольку различные генетические изменения способны обусловить значительные различия в метаболизме лекарственных препаратов, в клиническом ответе на их применение и в предполагаемых побочных реакциях [9].

К исследованиям у детей, страдающих редкими болезнями, должны быть применимы те же самые методологические стандарты, что и к наблюдениям при более распространенных заболеваниях. В случае применения какого-либо нестандартного вида дизайна, его следует обосновать в протоколе исследования, а при необходимости и согласовать с регуляторными органами [9,12].

Контрольные группы в клинических исследованиях у детей

Использование плацебо у детей более ограничено, чем у взрослых, так как дети не способны дать информированного согласия. Плацебо у детей не следует использовать, если в результате этого приходится отменять эффективное лечение (особенно при тяжелых и угрожающих жизни заболеваниях). Использование плацебо у детей считают приемлемым в следующих ситуациях [9]:

- не существует общепринятой терапии данного заболевания, а исследуемый препарат является первым, способным модифицировать течение болезни;
- общепринятая терапия обладает сомнительной эффективностью;
- общепринятая терапия часто сопровождается побочными эффектами, причем риск ее применения может значительно превышать ожидаемую пользу;
- заболевание протекает с частыми, спонтанными обострениями и ремиссиями, а эффективность какой-либо терапии не доказана;

- плацебо-эффект очень вариателен (например, при боли и лихорадке).

Использование плацебо не означает отмену лечения; оно может выступать в качестве дополнения к стандартному лечению. Во всех случаях применение плацебо должно сочетаться со специальными мерами по минимизации экспозиции к нему и предупреждению необратимого вреда, особенно при тяжелых или быстро прогрессирующих заболеваниях. При необходимости могут быть использованы препараты, приносящие облегчение, а также процедуры «ухода от плацебо» [9].

При невозможности использования плацебо как препарата сравнения необходимо рассмотреть другие виды дизайна исследований. Клинические исследования с применением активного контроля обычно более трудны для интерпретации по сравнению с плацебо-контролируемыми, но могут предоставить существенную информацию относительно сравнительного баланса отношения польза/риск при различных вариантах терапии [9, 10].

Использование в качестве контрольного препарата лекарственного средства, незарегистрированного для применения у детей. Лекарственные препараты, не одобренные органами здравоохранения для применения в педиатрии, могут считаться приемлемыми для их использования в качестве контрольного препарата в клинических исследованиях у детей лишь в том случае, если они представляют собой основанные на доказательствах стандарты медицинской помощи [9].

Набор участников клинических исследований у детей

Для участия в клиническом исследовании необходимо добровольное согласие самих детей и их родителей (опекунов) [1, 5–7]. Ни родителей, ни самого ребенка нельзя склонять к принятию решения об участии в исследовании посредством финансовых или иных материальных воздействий [1, 5, 6, 9]. Однако, ущерб, нанесенный здоровью ребенка, и другие расходы (проживание, проезд и т.д.) следует по возможности возместить [1, 5, 6, 9]. При этом любые виды компенсаций должны получить одобрение независимых этических комитетов [1].

Не следует привлекать к клиническим исследованиям детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, или находящихся в исправительных учреждениях [5–7]. Существуют также дополнительные ограничения относительно включения в исследования детей, находящихся на попечении государства или специализированного лечебного учреждения; независимые этические комитеты могут потребовать приглашения адвоката к детям, находящимся на попечении государства [5, 6]. Необходимо строго следить за тем, чтобы маленькие пациенты, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях, не участвовали в клиническом исследовании только потому, что они просто доступны для исследователя [5, 6]. Кроме того, нужно резко ограничить участие в клинических исследованиях детей из социально неблагополучных семей, члены которых страдают хронической алкогольной интоксикацией, употребляют наркотические средства или неоднократно судимы и т.д. [5, 6].

Следует отметить, что проблема набора участников клинических исследований у детей остается одной из самых

сложных и трудноразрешимых, несмотря на все усилия, предпринимаемые организаторами таких исследований и педиатрами-исследователями. Так, по свидетельству ряда фармацевтических компаний, проведение более 50% клинических исследований у детей затруднено вследствие недостаточного набора пациентов [4]. Как и в исследованиях с участием взрослых, детей проще всего включить в наблюдение в тех случаях, когда традиционные методы лечения оказываются неэффективными и заболевание (например, лейкоз и другие виды злокачественных новообразований) неизбежно завершается летальным исходом [4, 8]. Не случайно в США около 70% детей, страдающих онкологическими заболеваниями, участвуют в клинических исследованиях, проводимых под эгидой Национального института рака США [4].

Одной из основных проблем, препятствующих набору детей в клинические исследования, остается нежелание родителей. Многие родители отказываются от участия их детей в научных исследованиях, которые не приносят непосредственной пользы для их ребенка немедленно. Такое поведение родителей обусловлено отчасти страхом причинить вред ребенку (особенно за счет взятия у него больших объемов крови), нежеланием, чтобы их дети выступали в качестве «подопытных кроликов», непониманием значения плацебо, сложностью и перегруженностью информационных листов для пациентов [8].

Сами же дети гораздо чаще соглашаются на участие в исследовании, что может объясняться отчасти их альтруизмом и отсутствием жизненного опыта. Так, результаты одного из исследований, проведенного в Ирландии, показывают, что только 23% родителей согласились на участие их детей в клиническом исследовании антибиотика, уже зарегистрированного для применения у взрослых, тогда как 45% детей хотели бы принять участие в данном исследовании [8].

Клинические исследования в отдельных группах детей

Клинические исследования с участием новорожденных. Новорожденные — как недоношенные, так и доношенные — представляют собой наиболее уязвимую педиатрическую популяцию. Многие заболевания у новорожденных уникальны, а реакция новорожденных на лекарственные препараты значительно отличается от реакции детей старших возрастных групп и, тем более, взрослых. Поэтому крайне редко можно экстраполировать на новорожденных результаты исследований эффективности лекарственных препаратов, проведенных у взрослых и даже у детей более старших возрастных групп. У новорожденных возможны тяжелые заболевания, требующие применения целого ряда лекарственных препаратов; в связи с этим при клинических исследованиях в этой группе пациентов следует учитывать множественные лекарственные взаимодействия. При планировании протокола исследования у новорожденных необходимо принимать во внимание сложность ситуации и вероятность отсроченного влияния лекарственных препаратов, в том числе воздействие на развитие ребенка. От исследователей и этического комитета требуется очень тщательная оценка протокола клинического исследования в данной группе детей [9, 13].

Клинические исследования лекарственных препаратов у недоношенных представляют собой серьезную проблему в связи с особенностями патофизиологии и ответа на терапию у этой категории пациентов. Особая сложность и этические вопросы, возникающие при проведении исследований у недоношенных, делают необходимой тщательную разработку протокола исследования с привлечением неонатологов и специалистов по неонатальной фармакологии. Дизайн исследования в этой группе детей должен учитывать: стратификацию по массе тела и возрасту ребенка (гестационному и постнатальному), небольшой объем крови (ребенок с массой тела 500 г имеет 40 мл крови), небольшое число пациентов в отдельном центре и различия в стандартах оказания медицинской помощи таким детям в разных центрах, трудности в оценке исходов [9, 13].

Клинические исследования с участием здоровых детей. Здоровых детей не следует включать в исследование в качестве здоровых добровольцев, так как они не способны дать информированного согласия и представляют собой такую же уязвимую популяцию, как и больные дети. Однако, в некоторых ситуациях допустимы исключения из этого правила, например при изучении вкусовых свойств нового лекарственного препарата. Вместе с тем ряд клинических исследований проводят с участием именно здоровых (на момент исследования) детей, как, например, в случае изучения действия вак-

цины или исследований по профилактике той или иной болезни. Необходимо подчеркнуть, что в данную категорию исследований включают целевую популяцию детей, которая может получить в итоге пользу от исследования. Кроме того, допустимо проведение исследований у детей с интермиттирующими заболеваниями в фазе ремиссии (например, при эпилепсии) [9].

К таким исследованиям следует привлекать, по возможности, детей более старших возрастных групп. При этом первоначально должно быть получено подтверждение концепции на соответствующих экспериментальных моделях и/или у взрослых [9].

Фармакокинетические исследования проводят с участием детей, страдающих данным заболеванием. Данные, полученные у больных детей, могут обладать повышенной вариабельностью по сравнению со здоровыми добровольцами [1, 9].

Таким образом, подходы к проведению клинических исследований лекарственных препаратов у детей и взрослых имеют определенные различия. Накопленный в международной практике опыт проведения исследований у взрослых нельзя автоматически экстраполировать на детей. Клинические исследования в педиатрической популяции требуют строгого учета специфических особенностей детского организма, в противном случае затруднена разработка столь необходимых для детей лекарственных средств, и может возникнуть угроза здоровью и благополучию маленьких пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>
2. Muntanola A.C. Conducting clinical research in neonate & paediatric patients / Presented at DIA 20th Annual EuroMeeting, Barcelona, March 3–5, 2008.
3. Murphy D. Pediatric therapeutic regulations and trial design. — Copenhagen, November 4–5, 2008. URL: <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>
4. Steinbrook R. Testing medications in children // N. Eng. J. Med. — 2002; 347 (18): 1462–1470.
5. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Ю. Б. Белоусова. — М.: Издательство Общества клинических исследователей, 2000. — 579 с.
6. Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошенков П. В. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. — 2002; 2: 34.
7. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 27.07.2010) «Об обращении лекарственных средств».
8. Kurz R., Gill D. Practical and ethical issues in pediatric clinical trials // Applied Clinical Trials. — 2003; Sep 1.
9. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. URL: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
10. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
11. Biomarkers and clinical endpoints in pediatric clinical trials. NIH Guide, 2001. URL: <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-01-043.html>
12. Yeung V. Clinical trials in children. — London: Pharmaceutical Press. — 2007: 85–119.
13. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003750.pdf

РИБОМУНИЛ



- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД
К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ**



Пьер Фабр

119435, Москва, Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789 95 33; Факс: (495) 789 95 34

А.С. Колбин¹, С.В. Сидоренко², Ю.Е. Балыкина¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Исследования в области новых антибактериальных средств — есть ли перспективы?

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А, тел.: (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 01.06.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

С момента своего внедрения в широкую медицинскую практику антибактериальные средства существенно изменили структуру заболеваемости и достоверно снизили такой показатель как атрибутивная летальность от инфекционных заболеваний. В то же время в последние десятилетия на фоне значимого роста приобретенной бактериальной резистентности в реальную клиническую практику во всем мире поступило крайне ограниченное количество новых антибактериальных препаратов. Это связано со снижением числа исследований и разработок фармацевтическими компаниями. Авторами представлены причины таких тенденций. Указаны основные пути решения этих проблем на примере стран Западной Европы и США. Освещены основные перспективные направления отечественной фармацевтической отрасли с позиций клинической фармакологии.

Ключевые слова: антибактериальные средства, бактериальная резистентность, R&D.

По оценкам информационно-аналитической компании IMS Health, международный рынок антибиотиков (АБ) в 2009 г. составил 42 миллиарда долларов США, что составило 46% от рынка всех противоинфекционных средств (противовирусных, противогрибковых препаратов и вакцин) и 5% всех лекарственных средств (ЛС) [1]. Ежегодный прирост за прошедшие 5 лет составил только 4%. При этом в области противовирусных средств и вакцин рост рынка был 16,7 и 16,4%, соответственно. Лидерами среди продаж в группе АБ были цефалоспориновые антибиотики: цефкапен (Фломокс, Shionogi), цефтриаксон (роцефин, Roche) и цефутоксим (Зиннат, GlaxoSmithKline). Затем следовали пенициллины широкого спектра действия и фторхинолоны (рис.).

Многие эксперты задаются вопросом, какие перспективы ожидают фармацевтический рынок АБ. Хорошо известно, что за последние 30 лет в медицинскую практику было введено всего лишь несколько новых групп и новых молекул АБ. В начале 2000 годов это были оксалидон линезолид (Зивокс; Pfizer, 2000 г.) и циклический липопептид даптомицин (Кубизин; Cubist, 2003 г.). В конце 2010 годов американское Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило telavancin (Vibativ; Theravance/Astellas, новый гликопептид, 2009 г.); retapamulin (Altibax; GlaxoSmithKline, плевромутинин, 2008 г.); тигециклин (Tygacil; Pfizer, тетрациклин, 2005 г.) [2]. Безусловно, есть серьезный и обнадеживающий задел на будущее. Так,

A.S. Kolbin¹, S.V. Sidorenko², Yu.E. Balykina¹

¹ Saint-Petersburg State University

² Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

Trials of new antibacterial agents — any prospects?

Since the time antibacterial agents were introduced into a wider medical practice, they have dramatically changed illness patterns and significantly reduced the metrics such as attributive mortality from infectious diseases. At the same time, in recent decades, against the backdrop of a substantial increase in acquired bacterial resistance, an extremely limited number of new antibacterial agents has been put into the actual clinical practice worldwide. This is due to a decrease in the number of trials and developments undertaken by pharmaceutical companies. Authors provide reasons for these trends. It demonstrates key ways of solving these problems through the example of Western European countries and USA. The article illustrates key promising areas in the national pharmaceutical industry from the standpoint of clinical pharmacology.

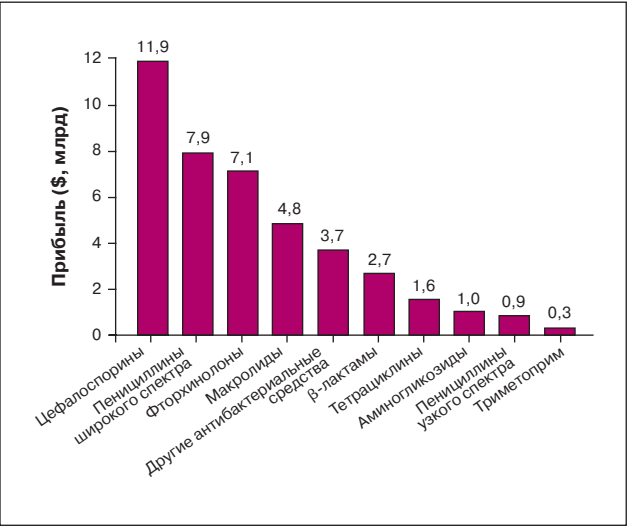
Key words: antibacterial agents, bacterial resistance, R&D.

по данным экспертов, на различных стадиях исследований и разработок (Research & Development — R&D) находится около 200 антибактериальных средств: на уровне моделирования — 54; доклинические исследования — 154; фаза I — 28; фаза II — 17 [3, 4]. При этом в основном R&D ведутся в области исследования антибиотиков, действующих на грамположительные бактерии [5, 6]. Из них в табл. 1 представлены наиболее близкие к выходу на рынок АБ.

В 1960–1970-х гг. существовало общее представление, что применение АБ в конце концов приведет к значительному снижению возникновения осложнений и смертности, связанных с инфекциями. Такая позиция была общепринятой, включая фармацевтическую индустрию, и отражала медицинские, политические и социальные представления. Так, в 1967 г. министр здравоохранения США W.H. Stewart заявил, что «настало время закрыть книгу инфекционных заболеваний, объявить победу в войне против эпидемий и перенаправить национальные ресурсы на решение таких проблем, как рак и заболевания сердца». Как следствие такого типа мышления, усилия в области R&D были сконцентрированы на хронических болезнях, таких как сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, онкологической и онкогематологической патологии. По мнению ряда экспертов, вполне правомерно заявить, что медицинские достижения в области лечения и профилактики целого ряда тяжелых болезней не были бы достигнуты, если бы туда не были перенаправлены ресурсы из сферы R&D антибактериальных средств.

На этом фоне к 2005 г. количество фармацевтических компаний, поддерживающих R&D в области разработки новых АБ, существенно снизилось [7]. В 2009 г. Американское общество инфекционных болезней (IDSA) опубликовало свой анализ рынка АБ в США [8, 9]. В США с 1983 по 2007 гг. количество АБ для системного применения, получивших одобрение FDA для использования, уменьшилось на 75%. При этом эксперты выделяют, что для серьезных жизнеугрожающих инфекций, которые вызывает группа резистентных микроорганизмов (IDSA обозначило их как «ESKAPE»-патогены (*Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*; от англ. escape — ускользать, избегать, спасаться), поскольку они эффективно «избегают» воздействия АБ), практически нет новых АБ [9]. Транснациональные фармацевтические компании (Big Pharma) потеряли интерес к рынку АБ. Они не хотят больше инвестировать в область изучения АБ? Это кажется несколько удивительным в связи с тем, что в недалеком

Рис. Продажи антибиотиков в 2009 г. [1]



прошлом многие из них получили значительные финансовые прибыли в результате инвестирования ресурсов в R&D АБ [10]. Так что же изменилось? Почему в настоящее время под угрозой все возрастающей приобретенной бактериальной резистентности и растущих потребностях в новых лекарственных средствах R&D развивается крайне слабо в этом направлении? Большинство аналитиков в области R&D выделяют несколько основных причин снижения такой активности фармкомпаний.

Финансовые затраты

Затраты на внедрение новых ЛС (до финансово-экономического кризиса 2008 года) от идеи до клинической практики были крайне высокими. Так, в 2001 г. одна из аналитических групп по изучению тенденций в области R&D (Tufts center for Study of Drug Development) оценила средние затраты на разработку нового ЛС в \$802 млн. Это было примерно в 3,5 раза выше подобного показателя в 1987 г. [11]. Министерство здравоохранения и социального обеспечения США, основываясь на данных 2002 г., предоставило более высокие оценки — \$1,7 млрд, что представляло собой рост на 55% за последние пять лет [7]. В связи с этим прямые и косвенные затраты, опережая критерии эффективности и безопасности, являются одной из наиболее распространенных причин сокращения инвестиций в R&D антибактериальных средств [11]. Необходимо также учитывать, что большинство АБ исполь-

Таблица 1. Наиболее перспективные группы антибиотиков, находящиеся на заключительных этапах R&D

Антибиотик	Компания-разработчик	Класс антибиотиков	Этап R&D
Ceftobiprole	Basilea Pharmaceutica	Цефалоспорины	Пререгистрация
Dalbavancin	Pfizer	Гликопептид	Пререгистрация
Iclaprim	Arpida	Ингибитор дегидрофолат редуктазы	Пререгистрация
Cethromycin	Advanced Life Sciences	Макролид	Пререгистрация
Oritavancin	The Medicines Company	Гликопептид	Пререгистрация
Fidaxomicin	Optimer Pharmaceuticals	Макроциклы	Фаза III
Ramoplanin	Nanotherapeutics	Липогликопептид	Фаза III
Ceftaroline	Takeda	Цефалоспорины	Фаза III

зуются для краткосрочной терапии. В целом, хронические болезни, при которых лечение больных может занимать месяцы и даже годы (например, ревматоидный артрит, бронхиальная астма или депрессия), являются гораздо более прибыльной сферой для фармацевтической индустрии. Вследствие этого для достижения приемлемого (т.е. «коммерчески привлекательного») уровня дохода, особенно для краткосрочной терапии, необходимо установление цен, которые общество затем находит чрезвычайно высокими.

Влияние «чистой приведенной стоимости»

В настоящее время чистая приведенная стоимость (net present value (NPV)) является основным показателем, используемым для оценки принятия решений относительно выгодности капиталовложений, в том числе и в фарминдустрии [12]. В общих чертах NPV представляет собой величину денежных средств, которую инвестор ожидает получить от проекта после того, как денежные притоки окупят его первоначальные инвестиционные затраты и периодические денежные оттоки, связанные с осуществлением проекта [13]. Положительная (больше нуля) NPV означает, что проект будет прибыльным для компании. Для установки диапазонов NPV проводятся анализ чувствительности и имитационное моделирование методом Монте-Карло. Такой подход необходим для создания полноценных сценариев всех возможных рисков на различных стадиях R&D с помощью рассмотрения разных вариантов и исходов [14]. Таким образом, оценка риска обязательна и, в случае ЛС, она также включает в себя вероятность получения официального разрешения контролирующих органов. Ограничения, накладываемые на антибиотики, влияют на NPV путем снижения потенциальной прибыли. NPV используют для сравнения проектов как по отношению к ассортименту ЛС, находящихся в разработке, так и к существующему на рынке общему ассортименту фармацевтической продукции. К сожалению, по сравнению с ЛС для хронической патологии, у АБ показатели NPV неудовлетворительные.

Как видно из табл. 2 среднестатистическая NPV для АБ составляет 100, в то время как этот же показатель для ЛС против рака равен 300; для препаратов при неврологических болезнях — 720; для средств, направленных на лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата — 1150 [15]. Любое лекарство с NPV < 100 имеет

риск в области продвижения на рынке фармацевтическими компаниями, а антибиотики как раз находятся на этой границе. Приобретенная резистентность также влияет на NPV. Лекарство, к которому быстро разовьется устойчивость микроорганизмов (вследствие целого ряда причин), будет иметь менее длительный срок службы, чем препарат, антибактериальная активность которого сохраняется более длительный период времени. Таким образом, чтобы максимизировать чистую приведенную стоимость, в интересах фармацевтических компаний — свести к минимуму возникновение и распространение приобретенной резистентности.

Длительность охраны патентных прав

Может случиться, что по истечении срока действия патентной защиты коммерческая выгода от продления срока использования АБ может быть очень мала. Однако в случае с имеющими успех антибиотиками, компании часто стараются использовать различные маркетинговые ходы, такие как выпуск лекарственных форм с более высокой дозировкой или пролонгированным действием. В довершение ко всему АБ во многих странах мира считают «жизненно необходимыми» ЛС и, в этом качестве, цены на них жестко регулируют различные государственные органы. Помимо этого, явное игнорирование интеллектуальной собственности привело к быстрому распространению дешевых дженериков, зачастую низкого качества — как в развитых, так и в развивающихся странах. Данное искажение рынка АБ может способствовать снижению цен, но оно также отталкивает компании от проведения исследовательских работ в этой сфере [16].

Изменения в нормативно-правовом регулировании

Нормативные рекомендации могут оказывать кардинальное воздействие на процесс R&D. Органы регулирования не только устанавливают критерии, по которым оценивают новые ЛС, но также определяют характеристики, с которыми препараты могут позиционироваться на рынке. Ключевым примером воздействия регуляторных органов, особенно на разработку АБ, можно считать изменения, внесенные в 2001 г. FDA и Европейским агентством по регистрации ЛС (EMA), касающиеся требований к клиническим испытаниям. Новый антибиотик в процессе клинических испытаний в обязательном порядке должен демонстрировать не меньшую эффективность, чем уже зарегистрированное ЛС. FDA и другие организации ранее использовали метод скользящего контроля для определения эффективности: нижнюю границу доверительного интервала (ДИ) определяли как 95% (или односторонний ДИ 97,5%). Для исследуемого антибиотика она должна быть менее чем на 10–20% ниже, чем у контрольного препарата, что и рассматривалось в качестве значения дельта. Используемое значение дельта зависело от предполагаемого показателя эффективности лечения и возможного числа пациентов, включенных в клиническое исследование. Для АБ это значение обычно равнялось 15%. Однако у FDA имелись опасения касательно данного подхода. Во-первых, в FDA полагали, что в процессе сравнения последовательный выбор одного за другим менее эффективных препаратов приведет со временем к предполагаемой «эквивалентности» статистически и клинически неэквивалентных ЛС (так называемый «биологический сдвиг») [17]. Во-вторых, признанная эффективность некоторых продуктов со временем меняется из-за приобретенной бактериальной резистентности. Как следствие, FDA и EMA рекомендовали скорректировать значение дельта и считать его равным 10% («печально известное дело дельта»). Это может

Таблица 2. Сравнительные показатели чистой приведенной стоимости (NPV)

Терапевтический класс	NPV × \$ 1 000 000
ЛС для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата	1150
ЛС для лечения заболеваний ЦНС	720
ЛС, применяемые в онкологии	300
Вакцины	160
Противоинфекционные ЛС*	100
ЛС при псориазе	60
ЛС при трансплантации печени	20
Оральные контрацептивы	10

Примечание. * — только антибиотики, нет данных по противовирусным и противогрибковым средствам; ЛС — лекарственные средства.

показаться незначительным изменением, но оно может привести к угрозе существенного сокращения или даже прекращения R&D в сфере АБ. Проблема заключается в том, что вышеуказанное изменение ведет к необходимости более чем в два раза увеличить число пациентов, входящих в клинические исследования [18]. За последние 5–10 лет увеличение расходов на проведение первой и второй фаз клинических испытаний уже в значительной мере повлекло за собой колоссальный рост затрат на выпуск ЛС на рынок [19]. Стоимость проведения долгосрочных исследований большого объема поднимает общие расходы на разработку нового АБ на экономически неоправданный уровень. Например, снижение значения показателя дельта с 15 до 10% повлечет за собой снижение NPV со 100 до 35 [15]. Обсуждается возможность выдвижения для изучения антибиотиков статуса superiority (превосходства).

Почувствительным в этом смысле должен быть пример с ванкомицином. Если бы в то время, когда ванкомицин одобрили для клинического использования, его сравнили с метициллином в действии на стафилококковые инфекции (метициллинрезистентные стафилококки (MRSA) встречались редко), то он, скорее всего, не только не продемонстрировал преимущества, но и был бы признан худшим. Таким образом, с появлением MRSA, чувствительного только к ванкомицину, множество больных были бы лишены эффективного метода лечения [16].

Влияние административных мер и «рациональной» антибиотикотерапии

Ограничения на назначение антибиотиков становятся все более распространенными на всех уровнях принятия решений органами здравоохранения. Например, в Бельгии кампания по снижению количества выписываемых АБ оказывала давление «сверху» путем публикаций заявлений в профессиональных журналах и рассылки писем семейным врачам и фармацевтам. Во Франции в результате целенаправленной кампании в период с 2001 по 2007 гг. количество назначений антибиотиков на 100 человек населения в течение зимнего сезона снизилось на 26,5% [20]. В качестве примеров усиления строгости ограничений, накладываемых на АБ, можно привести необходимость в антибиограммах (результат определения чувствительности выделенной бактериальной культуры к антибиотикам *in vitro*), которые зачастую недоступны для врачей общей практики перед предписанием антибиотика, местные нормативы, ведущие к исключению новых антибактериальных препаратов из больничных формуляров и квоты на замещение дженериками. Ограничения на рынке подавляют инновационные подходы и инвестиции; разрабатывается все меньше АБ, что делает нас более зависимыми от существующих препаратов, которые могут уже являться не столь эффективными. Растущая зависимость от сокращения количества АБ может ускорить появление и распространение резистентности к ним. В целом, это создает замкнутый круг, который в перспективе влечет за собой рост частоты возникновения инфекционных осложнений и смертности при ограниченной активности со стороны фармацевтических организаций [7].

Рекомендации по решению указанных проблем системы R&D в области антибактериальных средств

Несмотря на то, что число используемых антибактериальных препаратов в клинической практике постоянно растет, объем рынка (в долларах) остается неизменным. Наблюдается явная напряженность рынка, ведущая к более низким доходам [16, 19]. Многие фармацевти-

ческие компании ушли с рынка АБ в начале 1980-х гг. вследствие отсутствия потребностей со стороны медицины. В настоящее время, в результате усилившихся рыночных барьеров и нормативных препятствий, оставшимся компаниям, работающим в этой области, становится все тяжелее обосновывать свои исследования, направленные на разработку новых АБ. Эксперты IDSA обратились к президенту США с заявлением о том, что с учетом риска развития роста серьезных жизнеугрожающих инфекций («ESKAPE») необходимы административные меры. Так, предлагается создание и поддержка программы «10 новых антибиотиков к 2020 году» [9].

Однако следует отметить, что ни одно правительство так и не смогло открыть и разработать новый АБ, и маловероятно, что какое-либо правительственное учреждение обладает соответствующими ресурсами и техническими возможностями. Современная медицина существенным образом зависит от фармацевтической индустрии. Необходим диалог между всеми заинтересованными сторонами.

Какие существуют выходы из сложившегося замкнутого круга? Эксперты предлагают два основных подхода — внедрение системы стимулирования фармкомпаний и новых методов R&D [21].

Система мер стимулирования призвана компенсировать понижение показателя NPV, вызванного ограничениями, накладываемыми на АБ и повышенным риском в связи с требованиями регулирующих органов. Разрешение на повышение цен на новые антибиотики является очевидным стимулирующим фактором роста NPV. С ценовой политикой связана также возможность гарантированных заказов или включения в национальный формуляр АБ, которые доказали свое соответствие определенным медицинским требованиям [7, 21].

Возможно, в систему стимулирования также можно включить налоговые льготы, разовые инвестиции капиталовложений и финансовых «вознаграждений» и «премий» за успешные инновации. Отсрочка от уплаты налогов на продажу позволяет распределить финансовую нагрузку по всей налоговой базе, что в перспективе более привлекательно для законодателей [10, 21].

Увеличение срока действия охраны патентных прав не только увеличило бы NPV, но также послужило стимулом для фармацевтических компаний заняться более долгосрочными проектами по сохранению антимикробной эффективности перед угрозой приобретенной резистентности. Так, специализированный отдел правительства США (U.S. Government Accountability Office) предлагает увеличить срок патента на терапевтически значимые АБ «до 25 или 30 лет» [22]. В качестве одного из вариантов увеличения срока действия патентов рассматривается перенос начала этого срока на момент регистрации препарата. Безусловно, такие изменения потребуют новой законодательной базы и могут вызвать неодобрение со стороны производителей дженериков. Однако последние не несут риска по разработке ЛС.

Разновидностью этой идеи является продление патентных прав по так называемому принципу «дикой карты». В этой модели для фармацевтической компании, выходящей на рынок новый эффективный АБ, гарантирована возможность продления срока действия патента на любое другое одобренное ЛС из ассортимента самой компании [10, 21, 23].

Существует идеология снижения сроков разрешения на регистрацию для АБ. Так, FDA начало снижать время регистрации с 10 до 6 месяцев для АБ, отвечающих определенным критериям (высокие показатели распространения инфекции, тяжесть течения и ограниченные варианты лечения) [24].

Помимо внедрения средств стимуляции фармкомпаний в области АБ, предлагают и новые модели R&D. Прежде всего, это заключение партнерских соглашений между более мелкими исследовательскими компаниями и крупными фармацевтическими корпорациями. Малые предприятия в области биотехнологий более терпимы к проектам с высокой степенью риска, но им необходимы дополнительные ресурсы и опыт для проведения ЛС через стадию клинических исследований и выпуска их на рынок.

Новой моделью открытия и разработки новых фармацевтических ЛС, которая успешно применялась для борьбы с болезнями в развивающихся странах, является установление партнерских взаимоотношений между государственным и частным секторами. Такие партнерские отношения часто включают в себя вовлечение образовательных учреждений (университетов) на стадии теоретического изучения механизмов болезней.

Такие организации, как например IDSA, предлагают следующие меры [9]: проведение масштабной и длительной работы, целью которой является создание инфраструктуры по обеспечению разработки новых АБ, организация диагностических и исследовательских инициатив в данной области. Эксперты IDSA планируют совместными усилиями США и Европы создать трансатлантическую специальную комиссию для решения проблемы антибиотикорезистентности. Такой регулирующей орган сможет контролировать адекватное применение АБ в медицинской и ветеринарной областях, реализовать меры по предотвращению распространения как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, и разработать стратегии по налаживанию поступлений новых АБ на фармацевтический рынок.

Какова роль в данном процессе Российской Федерации? Возможно ли сравнение ситуации с антибиотиками в РФ (как с позиций фармацевтического рынка, так и с пози-

ций R&D) с мировыми тенденциями? Известно, что фармацевтический рынок РФ существенно различается от стран Европейского союза (ЕС) и США [25]. Так, если ежегодный рост рынка АБ в США составил 4%, то в РФ за 2009 г. — 13,3% [1, 26]. Однако, если в США лидерами являются инновационные и оригинальные антибактериальные препараты, то в РФ доля данных средств составляет всего лишь 4,3%. Более 95% рынка антибиотиков в России составляют дженерики [26]. Структура фармацевтического рынка в РФ ближе к Бразилии, Китаю и Индии [25].

Относительно мер по стимуляции R&D в области антибактериальных препаратов, крайне сложно выделить какие из перечисленных механизмов, используемых в США и ЕС, а также в Китае и Индии, могут быть приемлемы для РФ. Так, некоторые аспекты фармацевтической политики нашего государства отражены в «Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 г.» и «Стратегии развития науки и инноваций в Российской Федерации на период до 2015 г.». К примеру, одним из инструментов, позволяющих осуществить развертывание современной системы R&D и модернизацию существующих возможностей, является механизм конкурсного целевого государственного финансирования хозяйствующих субъектов, позволяющий в отличие от их прямого бюджетирования через государственные задания, концентрироваться на наиболее перспективных направлениях и ориентироваться только на результат, достигаемый в конкурентной среде. Возможно, еще одним механизмом станет развитие так называемых инновационных (медико-фармацевтических) кластеров с высокой степенью участия научных центров университетских комплексов. Безусловно, необходимо учитывать тенденции и опыт зарубежных коллег, которые уже имеют многолетний опыт в сфере R&D, в том числе антибактериальных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IMS Health. IMS MIDAS (2009).
2. Bashar Hamad. The antibiotics market // *Drug Discovery*. — 2010; 9: 675–676.
3. Donadio S., Maffioli S., Monciardini P. et al. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives // *The Journal of Antibiotics*. — 2010; 63: 423–430.
4. IMS Health. IMS LifeCycle (2009).
5. ECDC/EMA joint technical report. The bacterial challenge: time to react. European Centre for Disease Prevention and Control. — Stockholm, September 2009.
6. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no escape! An update from the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2009; 48 (1): 1–12.
7. Power E. Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2006; 12: 25–34.
8. Medscape medscape.com, 2010.
9. IDSA 10X'20. Letter to President Obama and Prime Minister Reinholdt.
10. Monnet D.L. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. The global threat of antibiotic resistance. A multidisciplinary meeting at the Dag Hammarskjöld Foundation. — Uppsala, Sweden, May 5–7, 2004. URL: http://www.dhf.uu.se/antibiotics_participant/new_pdf/Industry.pdf [Published:2004; accessed:12August2005].
11. Tufts Center for the Study of Drug Development. URL: <http://csdd.tufts.edu/index.php>
12. URL: www.financial-analysis.ru/methods/metIANPV.html
13. Stewart J.J., Allison P.N., Johnson R.S. Putting a price on biotechnology // *Nat. Biotechnol.* — 2001; 19 (9): 813–7.
14. Blau G., Mehta B., Bose S. et al. Risk management in the development of new products in highly regulated industries // *Comp. Chem. Eng.* — 2000; 24: 659–664.
15. Bartlett J. G. Why Is Big Pharmacy Getting Out of Anti-infective Drug Discovery? URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/461620>
16. Projan S.J. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2003; 6 (5): 427–30.
17. US Food and Drug Administration DoA-IDP. Points to consider: clinical development and labeling of anti-infective drug products. URL: <http://www.fda.gov>
18. Shlaes D.M., Moellering R.C. The United States Food and Drug Administration and the end of antibiotics // *Clin. Infect. Dis.* — 2002; 34 (3): 420–2.
19. US Food and Drug Administration. Labeling requirements for systemic antibacterial drug products intended for human use. 21 CFR Part 201 Docket No.00N-1463.2003. — 2000; 65 (182).
20. Sabuncu E., David J., Berne de-Bauduin C. et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007, 2009; *PLoS Med* 6 (6): e1000084. doi:10.1371/journal.pmed.1000084.
21. Kesselheim A.S., Outtersen K. Fighting Antibiotic Resistance: Marrying New Financial Incentives To Meeting Public Health Goals // *Health affair.* — 2010; 29 (9): 1689–1696.
22. U.S. Government Accountability Office. New drug development. Washington (DC): GAO; 2006 Nov [cited 2010 Jun 17]. URL: <http://www.gao.gov/new.items/d0749.pdf>
23. Outtersen K., Samora J.R., Keller-Cuda K. Will longer antimicrobial patents improve global public health? // *Lancet Infect. Dis.* — 2007; 7: 559–66.
24. US Food and Drug Administration. Challenge opportunity on the critical path to new medical products. URL: <http://www.fda.gov>
25. Штрелль У. Мировой фармацевтический рынок 2010 — караван идет дальше // *Ремедиум*. — 2010; 6: 18–24.
26. Уварова Ю. Рынок антибактериальных препаратов системного использования // *Ремедиум*. — 2010; 6: 24–31.

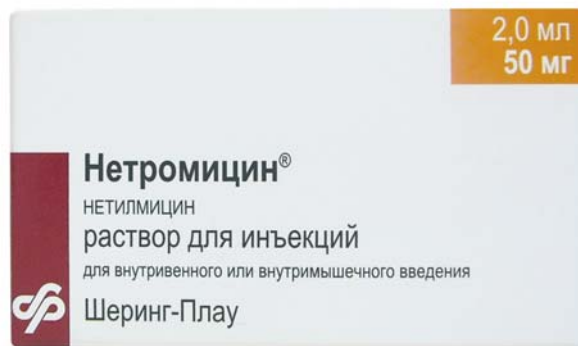
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

Я профессионал в своем деле.
Ежедневно я должна принимать жесткие,
быстрые и взвешенные решения.
От них зависит жизнь моих маленьких пациентов.

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

- Разрешен к применению у новорожденных и недоношенных детей
- Самая низкая нефро- и ототоксичность среди аминогликозидов
- Преодоление проблемы резистентности к классу аминогликозидов



Бета-лактамы плюс Нетромицин® - комбинированное лечение нозокомиальных инфекций, в т.ч. и тяжелых, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Acinetobacter spp.*

Краткая инструкция о препарате Нетромицин® (нетилмицин). Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных); тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекций почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. С осторожностью применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/в или в/м инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, Парестезии, болезненность в месте инъекции, рвота, диарея, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

Литература:
1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова, М., Боргес, 2002 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нетромицин® (нетилмицин).

Для медицинских специалистов

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ

119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс (495) 916-70-94

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-14-10/07

А.А. Тарасова¹, М.П. Костинов²

¹ Нижегородская областная детская клиническая больница

² НИИ ВС им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Клинический и иммунологический эффект пневмококковых конъюгированных вакцин у иммунокомпрометированных пациентов

Контактная информация:

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом вакцинопрофилактики ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а, тел.: (495) 917-41-49

Статья поступила: 23.04.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

18

Инвазивная пневмококковая инфекция наиболее часто является причиной смерти у пациентов с иммунодефицитами. Применявшиеся ранее для профилактики антибиотики недостаточно эффективны в связи с развитием антибиотикорезистентности. Полисахаридные пневмококковые вакцины создают непродолжительный иммунитет. В обзоре обобщен опыт применения конъюгированных пневмококковых вакцин у пациентов с первичными иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией, онкологическими и ревматическими болезнями.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмококковые конъюгированные вакцины, дети, иммуносупрессия.

В 90-х годах прошлого столетия пневмококковая инфекция быстро распространилась по всему миру: штаммы пневмококка приобрели антибиотикорезистентность. Совершенно необходимым стало создание новых вакцин против пневмококковой инфекции, эффективных во всех возрастных группах.

В настоящее время для профилактики пневмококковой инфекции применяются полисахаридные и конъюгиро-

ванные вакцины. Наряду с уже известной 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (Пневмо-23, Санофи Пастер, Франция) для массовой вакцинации в мире используются 7-, 10- и 13-валентные конъюгированные пневмококковые вакцины. Для выбора наиболее эффективного варианта иммунизации, особенно для вакцинации детей из групп риска, исключительно важно понимать разницу между полисахаридными

A.A. Tarasova¹, M.P. Kostinov²

¹ Nizhny Gorod Regional Children's Clinical Hospital

² I.I. Mechnikov's Research Institute for Vaccines and Sera at the Russia's Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinical and immunological effect of pneumococcal conjugated vaccines in immunocompromised patients

Invasive pneumococcal infection is the most frequent cause of death in patients with immunodeficiencies. The antibiotics used previously for prevention purposes are not efficient enough due to the developing antibiotic resistance. Polysaccharide pneumococcal vaccines create short-lived immunity. The overview summarizes the experience of applying conjugated pneumococcal vaccines in patients with primary immunodeficiencies, HIV infection, oncological and rheumatic diseases.

Key words: pneumococcal infection, pneumococcal conjugated vaccines, children, immunosuppression.

и конъюгированными вакцинами и отличия конъюгированных вакцин между собой.

Полисахаридные вакцины содержат полисахариды 23 пневмококков (серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F или 17A, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F по 25 мкг). Они создают защиту против 75–90% циркулирующих пневмококков, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции [1]. Однако, полисахаридные 23-валентные вакцины оказались неэффективными для профилактики неинвазивных пневмоний (то есть пневмоний, при которых отсутствует бактериемия, и процесс развивается только в легких) [1]. Кроме того, простые полисахариды не иммуногенны у детей в возрасте до 2 лет, а некоторые — не способны к формированию адекватного ответа у детей младше 5 лет. В процессе иммунизации неконъюгированной полисахаридной вакциной возникает непрочная (не более 3–5 лет) иммунологическая память и, поскольку вакцинация проводится индивидуально, носительство пневмококков может уменьшаться только среди привитых. Это диктует необходимость проведения повторной иммунизации полисахаридной вакциной, которая может оказаться неэффективной.

В настоящее время в связи с вышеописанными особенностями иммунного ответа на неконъюгированные полисахаридные вакцины у детей, получивших ранее 23-валентную вакцину, ревакцинацию рекомендуется провести конъюгированной пневмококковой вакциной [1].

Конъюгированные вакцины индуцируют Т-зависимый иммунный ответ и протективный иммунитет, начиная с возраста 6 недель, они формируют долгосрочную иммунологическую память [1].

Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7) и в клинических наблюдениях, и в реальной практике продемонстрировала эффективность у лиц с иммунодефицитными состояниями. Для остальных конъюгированных вакцин клинические исследования эффективности у лиц из групп риска не проводились.

ПКВ7 (Превенар, Пфайзер, США), содержащая адсорбированные на фосфате алюминия капсульные полисахариды 4, 6B, 9V, 14, 19F и 23F серотипов и олигосахарид серотипа 18C, индивидуально конъюгированные с полученным из нетоксигенных коринебактерий дифтерии белком-носителем CRM197, зарегистрирована в мире в 2000–2001 гг., в России — в 2009 г.

Существуют рекомендации по вакцинации пациентов групп высокого риска по развитию инвазивной пневмококковой инфекции с применением как полисахаридной, так и конъюгированных вакцин [2, 3].

Традиционно полисахаридная вакцина применялась в большей степени для уменьшения клинических проявлений пневмококковой инфекции только у пациентов старше 2-х лет групп риска.

ПКВ7 с целью профилактики пневмококковой инфекции применяется как при наличии какой-либо хронической патологии, так и у здоровых детей с 2 месяцев. Рутинная вакцинация всех детей с указанного возраста приводит к созданию массового (популяционного) иммунитета, что позволяет также защитить детей групп риска, которые

в силу различных причин не могут получить прививки против пневмококка [2]. Кроме того, как показали исследования в различных странах, из числа госпитализированных с пневмококковой инфекцией детей только 10–27% имели факторы риска [4, 5].

Вакцинация пациентов с онкологической патологией

У пациентов с хроническим лимфобластным лейкозом пневмококковая инфекция является основной причиной смерти.

В Канаде в период с 2000 по 2004 г. был рассчитан риск развития инвазивной пневмококковой инфекции у **взрослых** пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидных органов. Наибольший риск инфекции по сравнению с популяцией (11 случаев на 100 тыс. населения) был у больных раком легких (143,6 на 100 тыс., относительный риск (ОР) — 13,4) и множественной миеломой (673,9 на 100 тыс., ОР — 62,8). Меньший ОР выявлен при хроническом лимфоцитарном лейкозе, остром миелоидном лейкозе, остром лимфобластном лейкозе, лимфоме Ходжкина и неходжкинской лимфоме. Потребность в стационарном лечении в случае развития инфекции у пациентов с раком солидных органов выше, чем в популяции (40,5 и 16,6%, соответственно, $p = 0,001$) [6]. Пневмококковые инфекции вызывались в 53% случаев серотипами, входящими в состав 13-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ13), и в 69% случаев серотипами, входящими в состав 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ23) [7]. В связи с большим охватом серотипов в настоящее время для взрослых применяют вакцинацию ППВ23.

У детей со злокачественными заболеваниями иммуносупрессия развивается как в результате патологического процесса, так и за счет терапии. Чем меньше ребенок, тем более выражены нарушения в иммунной системе, выше риск развития и тяжесть инвазивной пневмококковой инфекции, и тем актуальнее разработка эффективной ранней профилактики.

К настоящему времени существует относительно небольшое число исследований по применению как ППВ23, так и ПКВ7 у детей с онкологической патологией. Все исследования показали эффективность и безопасность вакцинации [8–10]. В то же время, согласно инструкции к препарату, применение ПКВ7 ограничивается возрастом 5 лет. Исследование иммуногенности ПКВ7 у взрослых пациентов с лейкозом показало, что вакцина иммуногенна, если она применяется на ранних стадиях развития болезни, то есть перед началом химиотерапии и развития гипогаммаглобулинемии [2, 9–11].

В группе пациентов с онкологической патологией может быть использована комбинированная вакцинация с применением конъюгированной и полисахаридной вакцин. Так, у взрослых с болезнью Ходжкина отмечалось существенное повышение титров антител после введения полисахаридной вакцины у пациентов, ранее привитых ПКВ7, в отличие от ранее не привитых [8, 12].

У большинства ранее привитых пациентов после проведения курса иммуносупрессивной терапии концентрация антител оказывается ниже защитной или ниже, чем

у здоровых. Иммунный ответ на введение ПКВ7 таким пациентам снижен по сравнению с контролем при исследовании сывороток крови через 4 недели после вакцинации [2, 10]. Однако при вакцинации в ранние сроки, т.е. до начала химиотерапии и развития гипогаммаглобулинемии может быть получен лучший серологический ответ. В этом случае достаточный иммунный ответ, по крайней мере к 6 серотипам пневмококка, был получен у 40% пациентов [2, 10].

Детям с онкологическими болезнями, ранее непривитым против пневмококковой инфекции, рекомендуется введение ПКВ7 уже через 3 месяца после окончания иммуносупрессивной терапии независимо от возраста, даже если пациент старше 5 лет [13, 14]. Если до начала лечения курс вакцинации был закончен, то ревакцинация должна быть проведена также через 3 месяца после окончания химиотерапии. Определение титров защитных антител не позволяет решить вопрос о необходимости ревакцинации, так как наличие низких титров не всегда свидетельствует об отсутствии защиты против пневмококковой инфекции [15]. В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации введение пневмококковой вакцины может быть проведено и на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии [13].

Вакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями

Изучение безопасности и иммуногенности конъюгированной вакцины у пациентов с ревматическими болезнями началось недавно, исследования единичны [16].

Так, в исследовании E. Farmaki с соавт. показаны безопасность и эффективность ПКВ7 у 31 ребенка с ювенильным идиопатическим артритом, средний возраст детей составил $12,9 \pm 4,6$ лет [12]. Группе детей в момент вакцинации проводилась терапия традиционными противоревматическими иммуносупрессивными препаратами, другие, наряду с классическим лечением, получали еще и ингибиторы фактора некроза опухоли (анти-TNF). В обеих группах уже после однократного введения вакцины средняя геометрическая концентрация титров антител (СГТ АТ) значительно повысилась ко всем серотипам вакцины. В зависимости от серотипа 87–100% детей имели защитные титры антител более 0,35 мкг/мл (установленный ВОЗ уровень антител, достаточный для защиты от инвазивных пневмококковых инфекций). Четырехкратная сероконверсия более чем к 5 серотипам была достигнута у половины детей, получавших анти-TNF препараты, и у 75% детей в группе сравнения. Однако у детей, получавших анти-TNF препараты, СГТ АТ к 4, 14 и 23F серотипам, оказалась значительно ниже, чем в группе сравнения. Никаких серьезных неблагоприятных реакций или обострений основного заболевания зарегистрировано не было.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов

Главной причиной смерти ВИЧ-инфицированных детей является пневмококковая инфекция: от 35 до 50% тяжелых инфекций вызывается *Streptococcus pneumoniae*, что в 3–22 раза выше по сравнению с детской популяцией [1].

С внедрением в широкую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) инфекционная заболеваемость у ВИЧ-инфицированных пациентов уменьшилась. У взрослых заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией снизилась по сравнению с периодом до внедрения ВААРТ с 24,1 на 1000 пациента-лет в 1986–1996 до 8,4 в 1997–2001 и 7,4 в 2002–2007 гг. [14]. В то же время у ВИЧ-инфицированных пациентов 30-дневная летальность от инвазивной пневмококковой инфекции возросла в изучаемые периоды с 8 до 19 и 25% случаев, соответственно ($p = 0,017$), что объясняется увеличением числа сопутствующей патологии, в частности цирроза печени. Наиболее часто у таких пациентов выделялись серотипы 9V, 23F, 19F, 1 и 6B. С введением массовой иммунизации ПКВ7 в период с 2002 по 2007 г. по сравнению с довакцинальным периодом (1986–2001 гг.) уменьшилась устойчивость к беталактамам, при этом на фоне общего значимого снижения заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией (на 75%) заболеваемость инвазивными инфекциями, вызванными невакцинными штаммами, относительно увеличилась [14].

Аналогичные результаты получены у детей в возрасте до 18 лет с перинатальным путем заражения ВИЧ-инфекцией [17]. Так, после введения ВААРТ общее число случаев инвазивной пневмококковой инфекции, которая чаще всего проявлялась бактериемией, снизилось с 1862 на 100 тыс. в 1989–1995 гг. до 292 на 100 тыс. в 1997–1999 гг. ($p = 0,013$). Вакцинные серотипы были выделены в 38% случаев, не входящие в состав вакцин — в 33% [17].

В то же время у детей и пациентов моложе 25 лет с ВИЧ-инфекцией показано снижение числа госпитализаций вследствие инвазивной пневмококковой инфекции на 78,7% в период 2004–2005 гг. по сравнению с периодом до начала массовой вакцинации ПКВ7 в США и отсутствием активной антиретровирусной терапии в 1994–1995 гг. [18]. При этом наиболее значительное снижение произошло в младшей возрастной группе.

При исследовании уровня антител ко всем 7 серотипам пневмококков, входящих в ПКВ7, у 40 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 9 лет отмечено, что титры специфических IgG-антител, измеренных методом ELISA, через 1 месяц после введения второй дозы вакцины у 26 (65%) привитых были выше 1,3 мкг/мл (протективный уровень 0,35 мкг/мл). У 12 детей (30%) поствакцинальные антитела достигали этой цифры ко всем 7 серотипам. Четырехкратное увеличение титров антител после прививки к четырем и более серотипам отмечалось у 15 (37,5%) детей. Это позволило сделать вывод об адекватной выработке поствакцинальных антител у детей с ВИЧ-инфекцией [19].

Аналогичные результаты были получены и при применении разрабатываемой 5-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ5) у 17 детей с ВИЧ-инфекцией и 7-валентной вакцины у детей первых 2 лет жизни [20, 21]. После введения трех доз вакцины отмечалось повышение титра антипневмококковых антител в 16–659 раз как у детей с ВИЧ, так и у 30 детей без ВИЧ-инфекции.

Стадия болезни может отрицательно влиять на выработку поствакцинальных антител [20]. Тяжесть клини-

Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО
МНОГОЛЕТНИМ
ОПЫТОМ**



СТОП ПНЕВМОКОКК



ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

обеспечивающая:

- доказанную мировым опытом эффективность защиты от пневмоний, менингитов, сепсиса и отитов¹
- подтвержденный профиль безопасности²
- экономические преимущества для семьи и общества³

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. Black S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195. 3. Siber GR, et al. Vaccine. 2007; 25: 3816-3826

Горячая линия 8 800 200 90 90

www.pneumococc.ru • www.prevenar.ru



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия 109147, Москва, Таганская ул., 17-23. Тел.: (495) 258-5535, факс: (495) 258-5543

ческих проявлений ВИЧ-инфекции способна негативно влиять на уровень антител к серотипам вакцины даже у самых маленьких детей. После первой и второй дозы ПКВ5 титры антител были ниже у детей с более тяжелыми проявлениями ВИЧ-инфекции. Однако после третьей дозы эти различия нивелировались.

В то же время опсонофагоцитарная активность антител у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию, была выше, чем у детей с ВИЧ-инфекцией, у которых терапия была отложена до начала проявления клинических признаков заболевания, но ниже, чем у здоровых детей, родившихся от серонегативных матерей [21].

У взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, имевших не менее 200 CD4 клеток в микролитре, последовательно с интервалом в 8 недель вводились 2 вакцины: конъюгированная и конъюгированная или конъюгированная и полисахаридная [11]. После второй дозы отмечались более высокие титры антител к 4, 6В, 9В и 23F серотипам ($p < 0,05$) и опсофагоцитарная активность к 9В, 23F и 4, 6В, 9В серотипам, соответственно ($p < 0,05$).

Тем не менее защита от инвазивной пневмококковой инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, созданная пневмококковыми вакцинами, может быть недостаточна. Так, после введения второй дозы ПКВ7 у 56 ВИЧ-инфицированных детей не было выявлено значительного повышения IgG-антител к 6В, 14 и 23 F серотипам вакцины [22].

Клиническая эффективность 9-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины была изучена в двойном слепом рандомизированном исследовании в Южной Африке [23]. Показано уменьшение числа первых эпизодов инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной серотипами, входящими в состав вакцины, в группе детей с ВИЧ-инфекцией (19922 ребенка) — на 65%, в группе сравнения (здоровые дети) (19914 человек) — на 83%. Произошло снижение числа рентгенологически подтвержденных случаев пневмонии на 20 и 25%, соответственно, и устойчивой к пенициллинам пневмококковой инфекции на 56 и 67%, к триметоприму-сульфаметоксазолу — на 56 и 64%, соответственно.

В настоящее время остается нерешенным вопрос о длительности сохранения поствакцинальных антител после применения ПКВ7 у ВИЧ-инфицированных детей, привитых в раннем детстве. Так, спустя 5 лет после проведения последней прививки титр антител у них ниже, чем у детей, не зараженных ВИЧ. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных детей ниже титр антител после ревакцинирующей дозы конъюгированной вакцины, функциональная активность антител снижена по сравнению со здоровыми привитыми. Ранее невакцинированные конъюгированной вакциной и получившие одну дозу ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от 2 до 5 лет в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции хуже отвечают выработкой антител [21]. Аналогичные результаты получены при вакцинации 10-летних пациентов с ВИЧ двумя дозами конъюгированной вакцины, у которых уже через 12 месяцев после второй прививки титр антител был ниже, чем у ВИЧ-негативных [24].

В то же время в другом исследовании при вакцинации ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 2 лет ПКВ5, но с более высокой концентрацией полисахаридов в вак-

цине (10 мг каждого серотипа), было показано, что через 8 месяцев после последней прививки снижение концентрации антител к полисахаридам было сравнимо с показателями детей без ВИЧ-инфекции [25].

Переносимость конъюгированной пневмококковой вакцины у детей с ВИЧ, как показали рандомизированные исследования, достаточно хорошая. Отмечено несколько сильных местных (гиперемия и отек более 5 см) и общих (температура выше 39°C) реакций [26].

Feikin с соавт. изучали различные схемы введения ПКВ7 и ППВ23 у взрослых пациентов с ВИЧ, никаких серьезных неблагоприятных реакций выявлено не было [8]. Таковых не было обнаружено и в поствакцинальном периоде в ряде рандомизированных исследований переносимости вакцин ПКВ5 у 19 детей с ВИЧ и 17 детей без ВИЧ, а также в крупном южно-африканском исследовании по ПКВ9 [20, 23].

Пациентам с ВИЧ-инфекцией и детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, необходима вакцинация против пневмококковой инфекции с применением как конъюгированных, так и полисахаридных вакцин для создания наиболее стойкого и широкого иммунного ответа. Для этих пациентов первичная вакцинация ПКВ7 должна проводиться по четырехдозовой схеме в случае начала вакцинации с 2 месяцев жизни. При начале вакцинации в возрасте старше 24 месяцев может потребоваться введение дополнительной бустирующей дозы. Согласно рекомендациям CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США), ВИЧ-инфицированным детям для расширения охвата серотипов после окончания полного курса вакцинации ПКВ7 целесообразно введение ППВ23 не позднее, чем через 2 месяца после последней дозы конъюгированной вакцины [1].

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами

Риск развития инвазивных пневмококковых инфекций у данной категории пациентов такой же, как при ВИЧ-инфекции. Поэтому в настоящее время рекомендуется прививать ПКВ7 детей с первичными иммунодефицитными состояниями, включая T- и B-клеточные иммунодефициты, особенно дефицит комплемента или его фракций C₁, C₂, C₃ и C₄, патологию фагоцитов, исключая хроническую гранулематозную болезнь и первичную агаммаглобулинемию [3]. Очевидно, наибольшее значение применения этой вакцины имеет при тех иммунодефицитах, при которых имеют место инфекции респираторного тракта, например при атаксии-телеангиэктазии [27]. Клинических исследований по переносимости и иммунологической эффективности конъюгированной вакцины в группе детей с первичными иммунодефицитами в доступной литературе к настоящему моменту не опубликовано.

Заключение

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования по иммунизации детей с онкологической и другой иммунопатологической патологией с применением конъюгированных вакцин показали, что вакцинация приводит к созданию защитного иммунитета. Однако,

эффективность иммунизации можно усилить, если провести ее до начала химиотерапии. Обсуждается вопрос о схемах вакцинации и ее дозировках для таких пациентов. Бустерная доза будет способствовать не только выработке специфических антител, но и снижению частоты развития сопутствующей патологии.

Введение ПКВ7 пациентам с ревматическими болезнями будет способствовать формированию поствакцинального иммунитета. Дополнительного исследования заслуживает вопрос о частоте присоединения респираторных инфекций и развития осложнений у вакцинированных детей.

Назначение ВААРТ снижает инфекционную заболеваемость ВИЧ-инфицированных пациентов. Наибольший

эффект у них может быть получен при вакцинации против пневмококковой инфекции. Эффективность вакцинации ПКВ7 зависит от глубины изменений в иммунном статусе ВИЧ-инфицированных пациентов, что и определяет тактику иммунизации и правильность интерпретации полученных результатов.

Массовая вакцинация против пневмококковой инфекции может быть эффективна даже для тех пациентов, которые по каким-либо причинам не получают дорогостоящую противовирусную терапию.

Таким образом, с момента появления ПКВ7 открылись новые возможности защиты детей групп риска от инвазивной пневмококковой инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity & Mortality Weekly Report, 2002.
2. Fletcher M.A., Laufer D.S., Vcintosh E.D. et al. Controlling invasive pneumococcal disease: is vaccination of at-risk groups sufficient? // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006; 60 (4): 450–456.
3. Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children — Advisory Committee on immunization practices (ACIP), 2010 // *Weekly.* — 2010; 59: 258.
4. Kaplan S.L., Mason E.O., Wald E.R. et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine // *Pediatrics.* — 2004; 113 (3): 443–449.
5. Perez A., Sala P., Gimenez M. et al. Pneumococcal bacteremia in children: an 8-year review in two hospitals in Barselona // *Eur. J. Clin. Microbiol.* — 2004; 23 (9): 677–681.
6. Lin P.L., Michaels M.G., Green M. et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics-Recommendee sequential Pneumococcal Conjugate and polysaccharide Vaccine Schedule in Pediatric Solid organ recipients // *Pediatrics.* — 2005; 116 (1): 160–167.
7. Wong A., Marrie T.J., Garg S. et al. Increased risk of invasive pneumococcal disease in hematological and solid-organ malignancies // *Epidemiol. Infect.* — 2010; 30: 1–7.
8. Chan C.Y., Molrine D.C., George S. et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody response to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease // *J. Infect. Dis.* — 1996; 173: 256–258.
9. Melcher L. Recommendation for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy // *Clin. Oncol.* — 2005; 17 (1): 12–15.
10. Sinisalo M., Vilpo J., Itata M. et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Vaccine.* — 2007; 26 (1): 82–87.
11. Feikin D.R., Elie C.V., Goetz M.B. et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults // *Vaccine.* — 2001; 20 (3–4): 545–553.
12. Farmaki E., Kanakoudi-Tsakalidou F., Spoulou V. et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis // *Vaccine.* — 2010; 28 (31): 5109–5113.
13. Esposito S., Cencinatti V., Drescia L. et al. Vaccination in children with cancer // *Vaccine.* — 2010; 28: 3278–3284.
14. Grau I., Ardanuy C., Linares J. et al. Trends in mortality and antibiotic resistance among HIV-infected patients with invasive pneumococcal disease // *HIV Med.* — 2009; 10 (8): 488–495.
15. Patel S.R., Ortin M., Cohen B.J. et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia // *Clin. Infect. Dis.* — 2007; 44 (5): 635–642.
16. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2005. — 26 с.
17. Steenhoff A.P., Wood S.M., Rutstein R.M. et al. Invasive pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected children, 1989–2006 // *Pediatr. Infect. Dis.* — 2008; 27 (10): 886–891.
18. Kourtis A.P., Ellington S., Bansil P. et al. Hospitalizations for invasive pneumococcal disease among human immunodeficiency virus — 1 infected children, adolescents and young adults in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy and the conjugate pneumococcal vaccine // *Pediatr. Infect. Dis.* — 2010.
19. Costa I.C., Guillard F., Kmliausis M.A. et al. Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected children // *Rev. Saud. Public.* — 2008; 42 (5): 844–850.
20. King J.C., Vink P.E., Farley J.J. et al. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection // *Pediatrics.* — 1997; 99 (4): 575–580.
21. Madhi S.A., Adrian P., Cotton M.F. et al. Effect of HIV infection status and anti-retroviral treatment on quantitative and qualitative antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine in infants // *J. Infect. Dis.* — 2010; 202 (3): 355–361.
22. Tarrago D., Casal J., Ruiz-Contreras J. et al. Assessment of antibody response elicited by a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric human immunodeficiency virus infection // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2005; 12 (1): 165–170.
23. Klugman K.P., Madhi S.A., Huebner R.E. et al. Vaccine Trials Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in combination with and those without HIV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2003; 349 (14): 1341–1348.
24. Spoulou V.I., Tsoumas D.L., Papaevangelou V.G. et al. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children // *Vaccine.* — 2005; 23 (46–47): 5289–5293.
25. King J.C., Vink P.E., Chang J. et al. Antibody titers eight months after three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV and non-HIV-infected children less than two years of age // *Vaccine.* — 1998; 16 (4): 361–365.
26. Nachman S., Kim S., King J. et al. Pediatrics AIDS Clinical Trials Group Study 292 Team. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection // *Pediatrics.* — 2003 (1); 112: 66–73.
27. Davies E.G. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2009; 5 (5): 565–575.

От редакции

Уважаемые коллеги! Своевременная диагностика сепсиса является важнейшей проблемой. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили существенно снизить показатели летальности, в настоящее время от сепсиса погибает каждый 10-й ребенок и каждый 4-й взрослый пациент. Каждый час отсроченной антиинфекционной терапии сопровождается повышением летальности на 9%. Считаю целесообразным в очередной раз сконцентрировать внимание детских врачей на диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

С уважением, ведущий рубрики, профессор Р. Ф. Тепаев.

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Диагностика и лечение сепсиса и септического шока у детей

Контактная информация:

Тепаев Рустам Фаридович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии — реанимации Научного центра здоровья детей РАМН, профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-27-91, e-mail: rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 05.09.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Сепсис является одной из ведущих причин летальности детей. Своевременная диагностика — важнейшее условие успешной терапии сепсиса. В работе представлены современные рекомендации по диагностике синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока; изложены основные положения по ведению и лечению тяжелого сепсиса и септического шока у детей.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, сепсис, септический шок, дети.

Своевременная диагностика сепсиса является важнейшей проблемой. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили существенно снизить показатели летальности, в настоящее время от сепсиса погибает каждый 10-й ребенок и каждый 4-й взрослый пациент [1, 2]. Каждый час отсроченной антиинфекционной терапии сопровождается повышением летальности на 9%. Считаю целесообразным в очередной раз сконцентрировать внимание детских врачей на диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

В 1914 г. Х. Шёлтмюллер дал определение: «Септицемия — это состояние микробной инвазии от входных ворот в кровоток, вызывающей проявления болезни». На протяжении многих последующих лет определение претерпело незначительные изменения. Необходимо отметить, что оба термина: сепсис и септицемия — клиниче-

ские состояния, ассоциируемые нами с бактериемией. Однако менее половины пациентов с клиническими проявлениями сепсиса имеют положительные результаты культуральных микробиологических исследований. Кроме того, не у всех пациентов с подтвержденной бактериемией отмечается клиническая картина септического процесса. Открытие эндогенных медиаторов, опосредующих иммунологические реакции, привело к пониманию патогенеза сепсиса, развивающегося не просто в результате непосредственного воздействия микроорганизма, а в связи с активацией защитных механизмов макроорганизма.

Микроорганизмы (слайд 1), а точнее такие патогенассоциированные молекулы, как эндотоксин (или липополисахарид) грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, пептидогликаны

R.F. Tepaev

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

Diagnostics and treatment of the sepsis and septic shock in children

Sepsis is one of the leading causes of mortality in children. Timely diagnosis is the most important condition of successful therapy for sepsis. The work provides modern recommendations for diagnosis of the systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, septic shock, sets out key guidelines for administering and treating severe sepsis and septic shock in children.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, sepsis, septic shock, children.



как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, маннаны грибов, ДНК и РНК вирусов в процессе формирования нормального иммунного ответа запускают разнообразные эффекторный механизмы:

- продукцию провоспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины;
- рекрутмент клеточных элементов иммунной системы;
- активацию адаптивной иммунной системы;
- регуляцию острого иммунного ответа в контексте сохранности собственных тканей.

Начальным этапом активации врожденного иммунитета является синтез *de novo* полипептидов, называемых цитокинами, способных вызывать разнообразные реакции различных клеточных линий, иммунных эффекторов, гладких мышц сосудов и паренхиматозных клеток. В патогенезе сепсиса наиболее значимыми являются фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL 1, IL 6, IL 8), опосредующие развитие септического шока. Связывание цитокинов с соответствующими рецепторами приводит к активации сигнального каскада воспалительного ответа с развитием следующих процессов: лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, активации прокоагулянтного потенциала крови, индукции синтеза оксида азота с развитием, в конечном счете, гипоперфузии тканей с развитием полиорганной недостаточности. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии септический шок неминуемо заканчивается летальным исходом. Тем не менее, своевременная диагностика сепсиса до сих пор остается трудной задачей. В настоящее время для диагностики и стратификации пациентов по груп-

пам риска, оценки эффективности терапии предлагается более 1000 биологических молекул.

Интерпретация понятия «сепсис» продолжается на протяжении десятилетий. Важный шаг в понимании обсуждаемой проблемы был сделан в 1992 г. специалистами The American College of Chest Physicians (ACCP) и Society of Critical Care Medicine (SCCM). На совместной согласительной конференции впервые было дано определение синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока [3].

Синдром системного воспалительного ответа (Systemic inflammatory response syndrome — SIRS) манифестирует как минимум двумя из указанных состояний (слайд 2).

Слайд 2.

Синдром системного воспалительного ответа (минимум два из указанных состояний):

- **ЧСС** более 90 ударов в минуту.
- **Тахипноэ** — более 20 дыханий в минуту, или PaCO₂ менее чем 32 mm Hg.
- **Лейкоцитоз** более $12,0 \times 10^9/L$, или лейкопения менее $4,0 \times 10^9/L$, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов.
- **Температура** выше 38°C или ниже 36°C.

Определение синдрома системного воспалительного ответа остается неизменным по настоящее время; характеристика сепсиса претерпела изменения; кроме того, даны рекомендации по диагностике указанного синдрома у детей.

Последняя редакция была принята на Международной согласительной конференции педиатров по сепсису в 2005 г. (International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics) [4].

Слайд 3.

Синдром системного воспалительного ответа у детей

- **ЧСС** — более 2 SD выше возрастной нормы, или у детей раннего возраста брадикардия менее десятого перцентиля от возрастной нормы.
- **Температура** тела, измеренная орально, ректально, через катетер Foley или через центральный венозный катетер более 38,5°C или менее 36°C.
- **Тахипноэ** — более 2 SD выше возрастной нормы или необходимость механической вентиляции, не связанная с нейромышечными заболеваниями или с использованием анестезии.
- **Лейкоцитоз** или лейкопения, не связанные с химиотерапией, или > 10% палочкоядерных нейтрофилов.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Необходимо отметить, что в модифицированной для детей (слайд 3) характеристике синдрома системного воспалительного ответа указанные критерии обладают низкой специфичностью, интерпретировать их следует строго в клиническом контексте.

Слайд 4.

Сепсис — это системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими или ПЦР-методами) или клинический синдром, патогномоничный для инфекции.

Тяжелый сепсис определяется как сепсис с органическими дисфункциями, вызванными гипоперфузией, и/или с повышением сыровоточного лактата более 4 ммоль/л; другие проявления включают олигоурию (менее 0,5 мл/кг в час) и нарушения сознания.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Сепсис (слайд 4) — это системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими или ПЦР-методами) или клинический синдром, патогномоничный для инфекции. Специфические доказательства инфекции включают: наличие лейкоцитов в потенциально стерильных жидкостях (таких, как ликвор), доказательство перфорации кишечника (свободный воздух в брюшной полости при рентгенологическом или КТ исследовании, проявления острого перитонита), петехии, пурпура или фульминантная пурпура.

При наиболее тяжелом варианте течения сепсиса, кроме указанных на слайде 3 проявлений, отмечаются олигоурия (менее 0,5 мл/кг в час) и разная степень выраженности нарушения сознания.

Присутствие двух или более критериев системного воспалительного ответа без проявлений очевидной инфекции можно расценивать как синдром системного воспалительного ответа. Сочетание синдрома системного воспалительного ответа с органическими дисфункциями определяется как «тяжелый синдром системного воспалительного ответа».

Специфические критерии органических дисфункций у детей представлены на слайдах 5–8.

Слайд 5.

Кардиоваскулярные дисфункции (после инфузии как минимум 40 мл/кг)

- **Артериальная гипотензия:** снижение систолического давления < 2 SD, или необходимость использования вазопрессоров, или 2 критерия:
 - **необъяснимый метаболический ацидоз** с дефицитом оснований > 5 mEq/L;
 - **лактат-ацидоз:** сыровоточный лактат > 2 норм;
 - **олигоурия** (< 0,5 мл/кг в час);
 - **симптом «белого пятна»** > 5 сек;
 - **разница между центральной и периферической температурой** > 3°C.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Слайд 6.

Респираторные дисфункции (при отсутствии заболеваний сердца с цианозом или диагностированных хронических заболеваний легких):

- острое повреждение легких $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, или
- гиперкапническая дыхательная недостаточность, $\text{PaCO}_2 > 20$ мм рт. ст., или
- потребность в кислороде более чем $\text{FiO}_2 0,5$ для поддержания $\text{SatO}_2 \geq 92\%$.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Слайд 7.

Неврологические дисфункции

Glasgow Coma Score (GCS) ≤ 11 , или изменения сознания со снижением на 3 и более пунктов по шкале GCS у пациентов с развивающимся торможением.

Гематологические дисфункции

- Число тромбоцитов < $80 \times 10^9/\text{L}$, или падение числа тромбоцитов на 50% и более от максимальных значений у пациентов с хронической тромбоцитопенией, или
- $\text{MNO} > 2$;
- ДВС-синдром.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Слайд 8.

Почечные дисфункции

- повышение сывороточного креатинина ≥ 2 раза от возрастной нормы, или 2-кратное повышение от базовых значений у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Печеночные дисфункции (для детей старше 1 месяца)

- Общий сывороточный билирубин ≥ 4 mg/dl, или
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) ≥ 2 норм.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Диагноз «септический шок» определяется как сепсис в сочетании с гипотензией после агрессивного восполнения жидкости (40 мл/кг кристаллоидов).

Переходим от вопросов диагностики к вопросам терапии (слайды 9–12). Необходимо отметить, что обсуждаемые рекомендации (Surviving Sepsis Campaign: International

Слайд 9.

Антибактериальная терапия

- Следует назначать в течение 1 часа после идентификации тяжелого сепсиса и получения образцов для микробиологического исследования (grade 1D).
- Для культуральных исследований необходимо как минимум два образца крови, как минимум по одному образцу из медицинских инструментов, установленных чрезкожно или в сосудистом русле, образцы мочи, ликвора, секрет трахеобронхиального дерева и другие биологические жидкости, которые могут быть источником инфекции.
- Инициальная эмпирическая антиинфекционная терапия должна включать одно (или более) лекарственное средство, которое обладает активностью против наиболее вероятного патогена, способное обеспечить адекватную концентрацию в предполагаемом источнике сепсиса (grade 1B).
- Если предполагаемым возбудителем сепсиса является *Pseudomonas*, рекомендуется комбинированная антибактериальная терапия (grade 2D).
- Рекомендуется комбинированная антибактериальная терапия для пациентов с нейтропенией (grade 2D).
- Эмпирическая терапия не должна продолжаться более 3–5 дней. При получении результатов микробиологических исследований необходимо провести деэскалацию антибактериальной терапии.
- Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии — 7–10 дней. Более длительная терапия целесообразна у пациентов с неудовлетворительным клиническим ответом, несанированными очагами инфекции, с иммунодефицитами и нейтропенией.

Деэскалация терапии, т.е. сужение спектра, а также ограничение ее продолжительности, позволяет уменьшить число побочных эффектов, в том числе суперинфекций, таких как *Candida sp.*, *Clostridium difficile*, *vancomycin-resistant Enterococcus faecium*.

Слайд 10.

Механическая вентиляция легких (МВЛ):

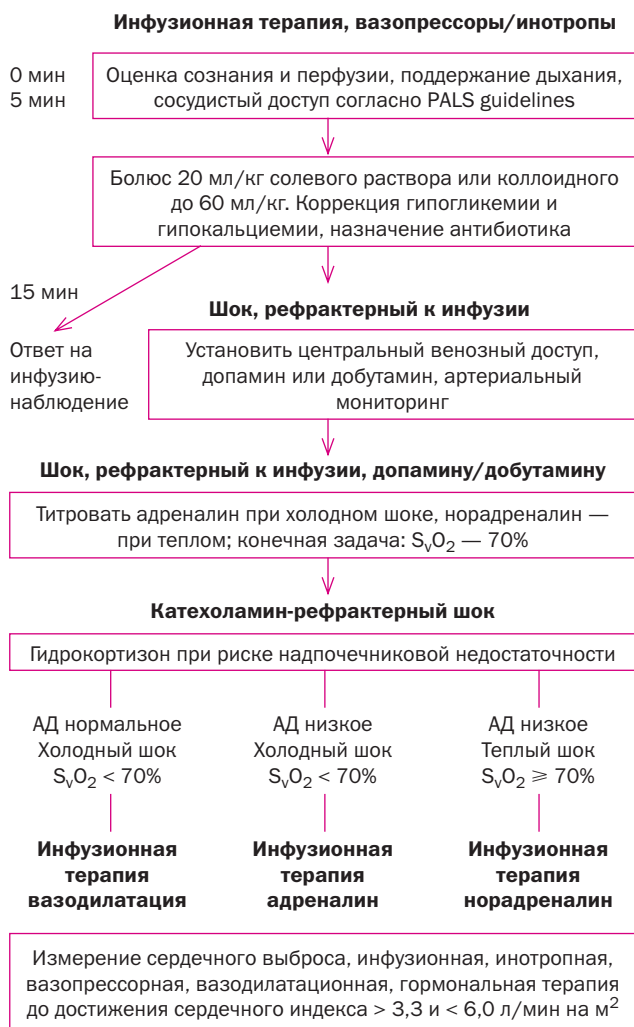
- Не следует превышать дыхательный объем более 6 мл/кг массы тела у пациентов с острым повреждением легких (ОПЛ, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$), или респираторным дистресс-синдромом (РДС, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$).
- Давление плато не должно превышать 30 см водного столба (grade 1C).
- Для минимизации давления плато и дыхательного объема допустима гиперкапния у пациентов с ОПЛ/РДС (grade 1C).
- У пациентов с ОПЛ/РДС необходимо использовать положительное давление в конце выдоха с целью предотвращения экспираторного коллапса легких (grade 1C).
- МВЛ должна проводиться в положении с возвышенным головным концом для снижения риска аспирации и развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (grade 1B).
- Для снижения длительности МВЛ и пребывания в отделении реанимации рекомендуется консервативная инфузионная терапия при отсутствии признаков гипоперфузии (grade 1C).

Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008) по лечению тяжелого сепсиса и септического шока являются усовершенствованными рекомендациями 2004 г. Их разработали в 2008 г. 55 международных экспертов, принимавших участие в международном проекте организации «Surviving Sepsis Campaign» [5].

Инициальная инфузионная терапия включает болюсное введение кристаллоидов из расчета 20 мл/кг в течение 5–10 мин с мониторингом сердечного выброса, включая ЧСС, диурез, симптом «белого пятна», уровень сознания (grade 2C). Не установлено статистически достоверных различий в выживаемости при использовании в качестве стартового раствора коллоидов или кристаллоидов. Дефицит жидкости может достигать 40–60 мл/кг и более. Однако темп инфузионной терапии должен быть снижен в случае клинических проявлений адекватного наполнения сердца без проявления гемодинамической стабилизации; кроме того, гепатомегалия может свидетельствовать о перегрузке жидкостью.

Вазопрессоры/инотропы. В педиатрической практике допамин является препаратом выбора при артериальной гипотензии, рефрактерной к агрессивной инфузионной терапии (grade 2C). Вазопрессорная терапия, необходимая для поддержания перфузионного давления, может требоваться даже до полной коррекции гиповолемии. У детей с тяжелым сепсисом возможны следующие гемодинамические варианты: низкий сердечный выброс и высокое сосудистое сопротивление, высокий сердечный выброс и низкое сосудистое сопротивление, низкий сердечный выброс и низкое сосудистое сопротивление. В случае низкого сердечного выброса и высокого сосудистого сопротивления, клинически проявляющиеся холодными конечностями, симптомом «белого пятна», оли-

Слайд 11.



гоурией и нормальным артериальным давлением после восполнения жидкости следует использовать добутамин (grade 2C). При допамин-рефрактерном шоке необходимо титровать адреналин или норадреналин. В случае персистирующего низкого сердечного выброса и высокого сосудистого сопротивления целесообразно использовать вазодилататоры.

Стероиды. Гидрокортизон следует включать в терапевтический план у детей с артериальной гипотензией,

Слайд 12.

Цель интенсивной терапии при септическом шоке:

- нормализация ЧСС без дефицита пульса;
- симптом «белого пятна» < 2 секунд;
- теплые конечности;
- диурез более 1 мл/кг в час;
- нормализация сознания;
- сатурация смешанной венозной крови — $SvO_2 \geq 70\%$.

рефрактерной к катехоламинам, а также в случае предполагаемой или доказанной надпочечниковой недостаточности (grade 2C). В группу риска включают детей с септическим шоком и пурпурой, ранее получавших стероиды по поводу хронических болезней, с патологией надпочечников или гипоталамо-гипофизарной зоны. В подобных ситуациях рекомендуется стресс-доза гидрокортизона 50 мг/ m^2 в сут.

Активированный протеин С не рекомендуется использовать у детей с септическим шоком (grade 1B). Рандомизированными исследованиями не установлено достоверного снижения летальности пациентов, отмечен рост гемокоагуляционных расстройств.

Профилактику тромбоза глубоких вен целесообразно проводить у пациентов с тяжелым сепсисом в постпубертатном возрасте (grade 2C). У 25% детей с бедренными катетерами диагностируются катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен. Рекомендуется использовать гепаринизацию катетеров.

Профилактика стрессовых язв (рекомендации без градации). Коагулопатия и механическая вентиляция легких являются факторами риска развития клинически значимых гастроэнтерестинальных кровотечений. Для профилактики рекомендуется использовать H2 блокаторы.

Заместительная почечная терапия (рекомендации без градации). Продленная вено-венозная гемофильтрация должна использоваться у детей с анурией, тяжелой олигоурией, предпочтительно до развития тяжелого синдрома капиллярной утечки.

Контроль гликемии (рекомендации без градации). Установлено, что гипергликемия, гипогликемия, нестабильный уровень гликемии у детей в критических состояниях ассоциируются с удлинением времени нахождения в отделениях интенсивной терапии и повышением летальности. У взрослых пациентов рекомендуется поддерживать уровень глюкозы < 8 ммоль/л. В педиатрической практике нет исследований, анализирующих эффективность строгого гликемического контроля с использованием инсулина. Не установлен оптимальный уровень глюкозы. В связи с этим, при проведении инсулинотерапии необходим мониторинг гликемии с учетом пагубных последствий гипогликемии.

Седация/аналгезия. При проведении механической вентиляции легких у детей с сепсисом рекомендуется использовать седацию (grade 1D), избегая длительного использования пропофола, учитывая риск развития фатального метаболического ацидоза.

Экстракорпоральную мембранную оксигенацию крови (ЭКМО) целесообразно использовать при рефрактерном септическом шоке и/или дыхательной недостаточности, неподдающейся терапии стандартными протоколами (grade 2C).

Внутривенные иммуноглобулины. В лечении детей с тяжелым сепсисом целесообразно использовать поликлональные иммуноглобулины (grade 2C).

Ниже приведены данные самой масштабной в этой области работы К. Kreutmanna и соавт., иллюстрирующей этот тезис [6]. В мета-анализ были включены все опублико-



Синупрет®



Целебная сила растений против насморка и синусита

- Устраняет отек и воспаление
- Снимает заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Рекомендован с 2-х летнего возраста




BIONORICA®
The phytoneering company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru

ванные рандомизированные контролируемые исследования по поливалентным иммуноглобулинам для лечения сепсиса или септического шока у взрослых, детей и новорожденных. Проанализировано 27 исследований с общим числом пациентов — 2 202. Установлено снижение относительного риска летальности на 15% в группе пациентов (дети и взрослые), получавших стандартные поливалентные иммуноглобулины, и на 34% — в группе, получавшей поливалентный иммуноглобулин, обогащенный IgG, IgM, IgA. У новорожденных аналогичные показатели составили 37 и 50%. Вывод авторов: поливалентные иммуноглобулины способствуют снижению летальности при сепсисе и септическом шоке, наилучшие результаты получены при назначении поливалентного иммуноглобулина.

Заключение

Представленные в лекции данные по диагностике и лечению сепсиса являются плодом разработок ведущих экспертов в области интенсивной терапии сепсиса у детей и взрослых пациентов. Рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, касаются важнейших аспектов ведения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Соблюдение вышеизложенных рекомендаций приводит к повышению показателей выживаемости у пациентов с данной патологией [7], что, несомненно, является стимулом для дальнейшего совершенствования и популяризации рекомендаций Surviving Sepsis Campaign.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DuPont H. L., Spink W. W. Infections due to Gram-negative organisms: Analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958–1966 // *Medicine*. — 1969; 48: 307–332.
2. Stoll B. J., Holman R. C., Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994 // *Pediatrics*. — 1998; 102: 18.
3. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // *Chest*. — 1992; 101 (6): 1644–55.
4. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med*. — 2005; 6: 2–8.
5. Dellinger R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Intensive Care Med*. — 2008; 34 (1): 17–60.
6. Kreymann K. G. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med*. — 2007; 35 (12): 2677–2685.
7. Levy M., Mitchell M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline — based performance improvement program targeting severe sepsis // *Crit. Care Med*. — 2010; 38 (2): 367–374.

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Л.К. Катосова, М.С. Седова, И.В. Зубкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией

Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии

Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-04-88

Статья поступила: 14.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

30

Среди детей с аллергией, особенно с бронхиальной астмой, значительную группу составляют больные, склонные к частому заболеванию острыми респираторными инфекциями. В последние годы большое значение придается персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов в различных отделах респираторного тракта, что приводит к изменению реактивности организма и обосновывает целесообразность применения препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности инозин пранобекса у детей с бронхиальной астмой и частыми респираторными инфекциями. Было обследовано 37 детей с atopической БА среднетяжелого персистирующего течения в возрасте от 4 до 15 лет, 26 из которых получали инозин пранобекс внутрь в профилактической дозе из расчета 50 мг/кг в сут в 2 приема в течение 14 дней. Группу сравнения составили 11 детей, не получавшие иммунофармакопрофилактики. Определяли вирусные антигены в мазках носоглоточных смывов, изучали цитокиновый статус и антительный иммунный ответ. В основной группе у 23 детей (88,5%) было отмечено снижение частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций в 1,5 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,7 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности профилактики респираторных инфекций инозин пранобексом у детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, аллергия, бронхиальная астма, дети, профилактика, иммуномодуляторы, инозин пранобекс.

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, L.K. Katosova, M.S. Sedova, I.V. Zubkova

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

Assessment of the efficacy of combined effect immunomodulator inosine pranobex in preventing respiratory infections in children with allergies

Among children with allergies, particularly with bronchial asthma, patients susceptible to frequent acute respiratory infections make up a large group. In recent years, a strong focus has been on persistency of viruses and other pathogenic microorganisms in various areas of the respiratory tract, which leads to change in responsiveness of the organism and warrants the practicability of applying agents with a combined immunomodulating and antiviral effect. The purpose of this study was to assess the clinical and immunological efficacy of inosine pranobex in children with bronchial asthma and frequent respiratory infections. 37 children with atopic persistent moderate asthma at ages 4 to 15 were examined, 26 of which were administered inosine pranobex orally in prevention dosages at 50 mg/kg twice a day over 14 days. The control group was made up of 11 children who were on no immunopharmacological prevention course. Virus antigens in nasopharyngeal smear samples were identified, cytokine status and antibody immune response were studied. In the main group, 23 children (88,5%) were found to have the frequency and length of intercurrent acute respiratory viral infections decreased 1,5 times ($p < 0,05$) and the number of asthma attacks decreased 1,7 times ($p < 0,05$). The obtained results demonstrate the efficacy of preventing respiratory infections with inosine pranobex in children with bronchial asthma and other allergic diseases.

Key words: acute respiratory infections, allergy, bronchial asthma, children, prevention, immunomodulators, inosine pranobex.

Острые респираторные инфекции (ОРИ), в том числе и грипп, нередко вызывают обострение многих хронических болезней и являются одной из частых причин, инициирующих возникновение аллергического воспалительного процесса. ОРИ становятся причиной обострения бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита. В свою очередь, среди детей с респираторными и кожными проявлениями аллергии значительную группу составляют пациенты, склонные к возникновению частых респираторных инфекций. При иммунологическом обследовании таких детей обнаруживаются признаки функциональной недостаточности иммунной системы. Они проявляются тенденцией к снижению уровня иммуноглобулинов классов А и G в сыворотке крови, секреторных иммуноглобулинов, нарушениями дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Поэтому профилактика острых респираторных инфекций продолжает оставаться актуальным вопросом в детской аллергологии.

Оптимальным методом профилактики считается активная специфическая иммунизация [1]. Однако, возможности вакцинопрофилактики респираторных инфекций ограничены. Это обусловлено широким этиологическим спектром острых респираторных инфекций, в то время как эффективные и безопасные вакцины разработаны лишь против нескольких респираторных патогенов, таких как вирус гриппа, пневмококк и *H. influenzae* (тип b). Но, несмотря на столь ограниченный арсенал средств активной иммунизации против респираторных инфекций, профилактический потенциал имеющихся вакцин необходимо использовать максимально. Так, противогриппозная вакцинация, широко проводимая в последние годы, позволила существенно уменьшить заболеваемость среди привитых [2].

Максимальное снижение заболеваемости ОРИ может быть достигнуто при сочетании вакцинации и иммунофармакотерапии [3, 4].

В настоящее время использование иммуномодуляторов рассматривают как один из перспективных способов профилактики респираторных инфекций [4–7]. Основными требованиями при применении иммунофармакопрепаратов являются наличие у них иммуномодулирующего свойства, клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, безопасность, отсутствие привыкания, побочных и канцерогенных эффектов. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также нежелательного аддитивного действия при совместном применении с другими фармацевтическими средствами. Необходимыми качествами приемлемости препарата так же являются предсказуемость схемы метаболизма и путей выведения из организма, возможность сочетания с другими лекарственными средствами, применяемыми при инфекционных и воспалительных заболеваниях. Предпочтительными свойствами являются легкая доставка препарата в область назначения и возможность использования непарентальным путем [5, 8].

Иммуномодуляторы стимулируют защитные механизмы организма против возбудителей инфекций.

Оптимальными иммуномодуляторами считаются вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме (цитокины) или их синтетические, либо рекомбинантные аналоги. Однако, применение цитокинов лимитировано в связи с присущей им токсичностью, плейотропным эффектом и обусловленной ими непредсказуемостью фармакологического поведения [5]. Известно, что эффективность экзогенных цитокинов ограничена у лиц со сниженным иммунитетом в связи с отсутствием соответствующих эффекторных клеток или наличием патогномоничных факторов болезни, препятствующих активации лимфоцитов [6]. Короткий период полураспада экзогенных цитокинов и необходимость их применения у таких пациентов в высоких дозах для достижения терапевтического эффекта стимулирует исследователей к поиску наиболее приемлемых и адекватных иммуномодуляторов, обладающих хорошей переносимостью. К таким иммуномодуляторам можно отнести синтетические аналоги инозина, предшественниками которых являются природные пурины [9, 10].

Инозин пранобекс — синтетический аналог инозина, состоит из соли пара-ацетамидобензойной кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и β-изомера инозина в соотношении 3:1, получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и таким образом усиливает его иммуностимулирующие свойства [11]. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Инозин, обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствами, принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено близостью (родственностью) составляющих препарата веществ, обнаруженным в организме [11, 12]. Почти за 40-летний период применения лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов. Так, по данным Newport Pharmaceuticals International, за период 1971–2005 гг. около 1,25 млрд таблеток были назначены 20 млн пациентам в среднем по 3 г в день в течение 10 дней. При этом были зарегистрированы менее 1500 случаев побочных эффектов, основными из которых являются транзиторное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче [13].

Инозин пранобекс, стимулируя дифференцировку Т лимфоцитов в цитотоксические Т клетки и Т хелперы, повышает продукцию интерлейкина (IL) 1, 2 и IFN γ и функциональную активность клеток-киллеров. Инозин пранобекс также потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов, усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, тем самым нормализуя клеточный иммунитет. В то же время, стимулируя дифференцировку В лимфоцитов в плазматические клетки и повышая

продукцию антител, модулирует гуморальный иммунитет. При этом происходит повышение концентрации иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител [14]. Активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Препарат обладает прямым противовирусным действием, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК [15]. Инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка [14].

В международной анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств ВОЗ инозин пранобекс зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования [16].

Комплексное действие инозина пранобекса объясняет его успешное применение при различных, в том числе трудно поддающихся терапии, инфекционных заболеваниях. В течение многих лет препарат успешно используют для лечения герпесвирусных инфекций, кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции, подострого склерозирующего панэнцефалита и др. [14].

В последние годы большое значение придается персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов в различных отделах респираторного тракта, что приводит к изменению реактивности организма и обосновывает целесообразность применения препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. Такими свойствами обладает инозин пранобекс (Изопринозин, Teva Pharmaceutical Industries Ltd) — препарат, зарегистрированный в Российской Федерации как иммуностимулирующее средство с противовирусным действием.

Доказана противовирусная активность инозина пранобекса в отношении герпесвирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр) [18]. Показано, что препарат обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В [19]. Ингибирующее влияние на репродукцию вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим) [19].

Эффективность инозина пранобекса для лечения и профилактики ОРВИ у детей доказана отечественными и зарубежными исследованиями [19–24]. Лечебно-профилактическое действие препарата было продемонстрировано при изучении частоты эпизодов гриппа и респираторных инфекций в широкомасштабном многоцентровом постмаркетинговом исследовании с участием 121 врача в 13 городах РФ [21]. Было доказано, что он обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих детей, пациентов с аллергией, с хро-

ническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта).

Недавно были представлены систематический обзор и мета-анализ оценки клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов. Проанализировано 10 опубликованных исследований, в которых у 2500 участников (детей и взрослых) инозин пранобекс использовался с лечебно-профилактической целью. 275 больным применяли традиционные методы лечения ОРВИ, 74 человека составили группу плацебо, а 10 здоровых детей — группу контроля. Кроме того, 67 здоровых добровольцев были инфицированы вирусом гриппа/риновирусом на фоне применения инозина пранобекса ($n = 34$) или плацебо ($n = 33$). Снижение частоты новых эпизодов ОРВИ при профилактическом режиме приема, уменьшение тяжести и длительности проявлений ОРВИ при назначении препарата в лечебном режиме на фоне восстановления морфофункциональной потенции иммунной системы свидетельствуют об эффективности инозина пранобекса. Кроме того, подтверждается положение о том, что протективные свойства иммунной системы, определяющие риск инфицирования, степень манифестации и исход инфекционных процессов, могут быть усилены проведением иммунотерапии данным препаратом [9].

Применяется инозин пранобекс внутрь (*per os*) в виде таблеток по 0,5 г активного вещества. Максимальная концентрация препарата достигается через 1 ч после приема 1,5 г препарата, 1-й период полувыведения (50 мин) связан с выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты, 2-й период полувыведения диметиламино-2-пропанол β-ацетиамидо-бензоата равен 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками.

Учитывая описанный выше иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина пранобекса, целью нашего исследования явилась оценка клинико-иммунологической эффективности данного препарата у детей с бронхиальной астмой и частыми респираторными инфекциями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для исследования эффективности препарата нами были отобраны пациенты с atopической бронхиальной астмой (БА), получающие базисную терапию: с частыми респираторными инфекциями (более 5 раз в год); с рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов — отитом, гайморитом, тонзиллитом, аденоидитом; с отсутствием показаний для проведения алергенспецифической иммунотерапии. Под нашим наблюдением находились 37 детей с atopической БА среднетяжелого персистирующего течения в возрасте от 4 до 15 лет, 26 из которых получали инозин пранобекс внутрь в профилактической дозе из расчета 50 мг/кг в сут в 2 приема в течение 14 дней. Группу сравнения составили 11 детей, не получавшие иммунофармакопрофилактики. При этом в обеих группах исключалось использование других иммунных препаратов, в т.ч. вакцинации, противовирусных и антибактериальных препаратов за 12 недель до начала исследования и в период наблюдения. У всех детей отмечались частые

инфекционные болезни органов дыхания: средняя заболеваемость острыми респираторными инфекциями составила $8,4 \pm 0,6$ раз в год в основной группе, $8,2 \pm 0,6$ — в группе сравнения. Обострения бронхиальной астмы были связаны с присоединением респираторной инфекции. У всех обследованных детей была выявлена слабая поливалентная сенсibilизация.

Родители каждого ребенка были проинформированы об особенностях исследования и были согласны на его проведение, велись наблюдения за самочувствием ребенка, отмечались частота и причины обострений бронхиальной астмы, ОРВИ, наличие или отсутствие сопутствующего бронхообструктивного синдрома.

Всем пациентам в динамике (до начала и через одну неделю после окончания терапии) проводили определение вирусных антигенов в мазках носоглоточных смывов иммунофлуоресцентным методом и бактериологическое исследование микрофлоры слизистой носоглоточной области классическим полуколичественным методом.

Анализ показателей иммунного статуса включал оценку показателей цитокинового статуса в сыворотке крови иммуноферментным методом (ELISA) — определение содержания интерлейкинов (IL 4, IL 5, IL 8, IL 12), определение уровней фактора некроза опухоли α (TNF α) и интерферона γ (IFN γ), эотаксина, растворимых мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток (sCD4, sCD25, sCD30, sCD95, sCD54, sCD62E); исследование антительного иммунного ответа определением в сыворотке крови уровней IgG, IgA, IgM методом лазерной нефелометрии и общего IgE методом ELISA с использованием коммерческих наборов реактивов. Нормативные значения исследуемых показателей были получены в лабораториях НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

В течение 12 месяцев после лечения в обеих группах регистрировались частота интеркуррентных острых респираторных инфекций, число обострений заболеваний ЛОР-органов, а также средняя продолжительность острого периода инфекционных заболеваний и обострений бронхиальной астмы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного исследования обнаружена высокая инфицированность детей с бронхиальной астмой вирусными и бактериальными респираторными возбудителями, имеющая в основном ассоциативный характер. Вирусологическое исследование выявило антигены респираторных вирусов и возбудителей оппортунистических инфекций (герпесной, микоплазменной, хламидиозной, цитомегаловирусной), микробиологическое обследование обнаружило интенсивную микробную колонизацию слизистых оболочек носоглотки *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* у большинства обследованных детей. Поскольку исследования выполнялись полуколичественным методом, это позволило наблюдать в динамике (до и через неделю после окончания иммунотерапии) процесс эрадикации возбудителей со слизистой оболочки верхних дыхательных путей (табл. 1), который имел явную позитивную динамику у пациентов, получавших инозин пранобекс.

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



**Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее**

- **подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов**
- **восстанавливает иммунитет**



Рег. у. П. №016167/01 - 110210

TEVA

live
your
life

По всем вопросам обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

Таблица 1. Динамика частоты выявления инфекционных антигенов у обследованных детей (абс., %)

Возбудители	Группы пациентов			
	Основная группа, n = 26		Группа сравнения, n = 11	
	до	после	до	после
Вирусы гриппа (A1, A2, B)	7 (27%)	3 (12%)*	3 (27%)	3 (27%)
Вирусы парагриппа 1–3 типы	11 (42%)	7 (27%)*	5 (45%)	4 (36%)
РС-вирус	6 (23%)	4 (15%)	3 (27%)	3 (27%)
Аденовирусы (I–III пулы)	8 (31%)	5 (19%)*	4 (36%)	3 (27%)
Вирус простого герпеса 1 типа (HHV-1)	26 (100%)	22 (85%)*	9 (91%)	11 (91%)
Цитомегаловирус (HHV-5)	4 (15%)	1 (4%)*	0	0
Вирус Эпштейна–Барр (HHV-4)	4 (15%)	2 (8%)*	1 (9%)	1 (9%)
Вирус герпеса 6 типа (HHV-6)	0	0	0	0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8 (31%)	5 (19%)*	3 (27%)	3 (27%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11 (42%)	7 (27%)*	4 (36%)	4 (36%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (46%)	8 (31%)	5 (45%)	5 (45%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (23%)	4 (15%)	4 (36%)	3 (27%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5 (19%)	1 (4%)*	1 (9%)	1 (9%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (12%)	1 (4%)*	1 (9%)	1 (9%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (15%)	2 (8%)*	1 (9%)	1 (9%)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2. Оценка клинической эффективности иммунопрофилактики инозин пранобексом у обследованных детей

Показатель	Группы пациентов			
	Основная группа, n = 26		Группа сравнения, n = 11	
	до	после	до	после
Среднее число острых респираторных инфекций (ОРИ)	8,4 ± 0,6	5,6 ± 0,4*#	8,2 ± 0,6	7,6 ± 0,5
Число ОРИ с осложнениями (отиты, трахеобронхиты)	4,4 ± 0,6	2,0 ± 0,4*#	4,2 ± 0,6	3,9 ± 0,6
Число дней ОРИ в году на одного больного	28,6 ± 4,3	13,3 ± 1,9*#	25,6 ± 4,5	23,5 ± 1,9
Средняя продолжительность ОРИ в днях	8,8 ± 0,9	5,9 ± 0,5*	9,3 ± 1,4	9,1 ± 0,9
Число детей, лечившихся антибиотиками	64,7%	41,2%*	40%	40%
Среднее число обострений бронхиальной астмы в связи с ОРИ	7,8 ± 0,8	4,5 ± 0,6*#	7,3 ± 0,5	6,9 ± 0,4
Среднее число обострений бронхиальной астмы без связи с ОРИ	11,8 ± 1,6	8,6 ± 0,8*	10,0 ± 1,3	9,6 ± 1,8

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениям; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения.

Клинический эффект от применения препарата отмечался у 23 детей (88,5%) и заключался в снижении частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций у детей в основной группе в 1,5 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,7 раза (табл. 2).

В группе сравнения аналогичных изменений не отмечалось. Несколько сократилось число обострений бронхиальной астмы, не связанных с интеркуррентными респираторными инфекциями, что можно объяснить действием препарата на иммунный ответ пациентов. Кроме того, применение препарата способствовало снижению заболеваемости инфекциями ЛОР-органов у детей основной группы в 2,2 раза — с $4,4 \pm 0,6$ до $2,0 \pm 0,4$ раз в год ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения заболеваемость изменилась с $4,2 \pm 0,6$ до $3,9 \pm 0,6$ раз за год, что не являлось статистически достоверным.

В группе пациентов, пролеченных Изопринозином, достоверно сократилась средняя продолжительность течения ОРИ, уменьшилось число детей, получавших антибиотики при интеркуррентных респираторных инфекциях.

Наряду с клиническим улучшением терапия исследуемым препаратом сопровождалась положительными изменениями в иммунном статусе, которые выражались в повышении содержания sCD4, sCD25, значительном повышении уровня IFN γ , снижении концентрации sCD30, sCD95, TNF α (табл. 3–5).

Выявленные в ходе исследования изменения связаны, очевидно, с нормализующим влиянием инозин пранобекса на функциональное состояние макрофагов и синтез ими цитокинов — IL 12 и IFN γ . Повышение уровней IL 12 и IFN γ может быть обусловлено способностью препарата активизировать функцию Th1 клеток, усиливая тем самым неспецифическую резистентность организма к инфекциям. Эти свойства препарата, очевидно, способствовали активации противовирусного и противомикробного иммунитета, что проявилось в уменьшении частоты интеркуррентных ОРИ и сопутствующей инфекционной патологии респираторного тракта. На фоне лечения данным препаратом отмечалась тенденция к нормализации уровня IL 4, что наряду с тенденцией к уменьшению sCD30 способствует уменьшению атопических проявлений у детей с бронхиальной астмой, вероятно, воздей-

ствуя на иммунный ответ в направлении нормализации соотношения Th1/Th2-клеток.

После терапии инозин пранобексом отмечались снижение концентрации sCD62E ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению содержания sCD54 в сыворотке крови (табл. 5). Эти изменения могут быть также связаны с нормализующим влиянием препарата на функциональную активность макрофагов и продукцию ими TNF α . Под влиянием уменьшения синтеза TNF α происходит ингибирование продукции факторов миграции лейкоцитов, что, соответственно, способствует уменьшению воспалительных изменений на слизистых оболочках респираторного тракта. Однако уровни IL 5 и зотаксина изменились незначительно, что свидетельствует о выраженном аллергическом воспалительном процессе у обследуемых детей с астмой.

При оценке показателей антительного ответа на фоне иммунотерапии отмечались повышение концентрации IgG в сыворотке крови ($p < 0,05$), тенденция к повышению уровня IgA, сниженного до лечения, а также тенденция к нормализации содержания IgE (табл. 6). Данные изменения наблюдались только у детей, получавших исследуемый препарат, но не были выявлены у больных из группы сравнения. Повышение уровня IgG у часто болеющих ОРИ детей с бронхиальной астмой может свидетельствовать о повышении противоинфекционной гуморальной защиты. IgG-антитела, являясь важным фактором борьбы с внутриклеточными возбудителями, опсонизируют пораженные клетки, делают их доступными для антителозависимого клеточного цитолиза и фагоцитоза, активируют макрофаги для разрушения инфицированных клеток.

Оценка безопасности проводилась на основании учета нежелательных побочных явлений и отклонений лабораторных показателей, анализировалась степень их выраженности, серьезность, длительность и возможная связь с инозин пранобексом. Выбывших из исследования пациентов по указанным выше критериям, в том числе в связи с нежелательными побочными явлениями, не было; переносимость препарата была хорошей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе аллергических болезней, в том числе атопической бронхиальной астмы, вторичная иммуносупрессия, в развитии которой предполагается нарушение апоп-

Таблица 3. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей ($M \pm m$)

Группы	IL 12 $M \pm m$, Е/мл		IFN γ $M \pm m$, пг/мл		IL 4 $M \pm m$, пг/мл		IL 5 $M \pm m$, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, $n = 26$	$15,9 \pm 1,6$	$18,8 \pm 1,9^*$	$0,8 \pm 0,06$	$5,4 \pm 0,4^{**}$	$32,1 \pm 3,1$	$22,4 \pm 2,3^*$	$24,5 \pm 2,3$	$20,4 \pm 0,18$
Группа сравнения, $n = 11$	$16,3 \pm 1,7$	$16,9 \pm 1,6$	$0,9 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,1$	$28,9 \pm 3,1$	$25,4 \pm 2,8$	$23,9 \pm 2,2$	$22,3 \pm 2,0$
Здоровые дети	$25,6 \pm 0,3$		$9,6 \pm 0,9$		$20,8 \pm 0,21$		$2,77 \pm 0,2$	

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Динамика концентрации сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток в сыворотке крови у обследованных детей (M ± m)

Группы	sCD4+ M ± m, пг/мл		sCD25 M ± m, Е/мл		sCD30 M ± m, Е/мл		sCD95 M ± m, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 26	17,20,17	19,3 ± 0,19*	730,0 ± 64,2	800,4 ± 88,2*	61,2 ± 5,9	50,1 ± 5,6*	534,4 ± 43,6	520,19 ± 44,8*
Группа сравнения, n = 11	18,1 ± 0,19	18,7 ± 0,2	729,7 ± 60,2	731,5 ± 63,1	60,3 ± 6,2	59,6 ± 6,4	539,6 ± 51,1	531,19 ± 54,1
Здоровые дети	0,38 ± 0,01		823,0 ± 107,03		34,4 ± 0,3		400,5 ± 4,9	

Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 5. Динамика концентрации TNF α, хемокинов и молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови у обследованных детей (M ± m)

Группы	TNF α M ± m, пг/мл		IL 8 M ± m, пг/мл		эотаксин M ± m, пг/мл		sCD54 M ± m, пг/мл		sCD62E M ± m, пг/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 26	27,9 ± 2,5	16,6 ± 1,9**	30,5 ± 3,2	27,9 ± 2,5	30,5 ± 3,2	16,6 ± 1,9**	5,7 ± 0,56	4,51 ± 0,46*	106,4 ± 11,81	91,78 ± 9,73*
Группа сравнения, n = 11	25,5 ± 2,4	21,27 ± 1,9	29,9 ± 3,0	25,5 ± 2,4	29,9 ± 3,0	27,3 ± 1,9	4,83 ± 0,48	4,12 ± 0,42	105,2 ± 12,0	100,0 ± 11,6
Здоровые дети	3,03 ± 1,13		3,61 ± 0,42		18,4 ± 1,1		2,28 ± 0,84		63,7 ± 0,58	

Примечание. * — p < 0,05; ** — p < 0,001 по сравнению с исходными данными.

Таблица 6. Динамика концентрации иммуноглобулинов А, М, G и общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови у обследованных детей (M ± m)

Группы	IgA M ± m, г/л		IgM M ± m, г/л		IgG M ± m, г/л		IgE M ± m, МЕ/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 26	1,19 ± 0,11	1,32 ± 0,13*	1,79 ± 0,16	1,85 ± 0,2	11,98 ± 2,3	13,86 ± 2,41*	330,2 ± 29,4	300,4 ± 28,5
Группа сравнения, n = 11	1,20 ± 0,12	1,21 ± 0,14	1,81 ± 0,2	1,83 ± 0,22	11,48 ± 2,4	12,0 ± 2,5	350,6 ± 34,2	320,0 ± 30,4
Здоровые дети	1,42 ± 0,30		1,07 ± 0,30		10,99 ± 1,60		До 150	

Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

тотических процессов, в частности связанная с эффектом негативной активации [25–28], занимает важное место, что показано и в наших предыдущих исследованиях [29]. Выявленные в данном исследовании иммунологические изменения у обследованных детей с atopической бронхиальной астмой отражают стойкую активацию Th2 лимфоцитов, свидетельствуют о супрессии Th1 ответа и являются предрасполагающим фактором, способствующим инфицированию, а также персистенции возбудителей респираторных инфекций. Таким образом создается порочный круг, формирующий у пациентов с atopической бронхиальной астмой склонность к частым респираторным инфекциям.

Клинические результаты профилактической эффективности инозин пранобекса, по-видимому, являются как следствием ингибирующего влияния препарата на репродукцию возбудителей, так и способностью активизировать функцию Th1 клеток, усиливая тем самым

неспецифическую резистентность организма к инфекциям. Эти свойства, очевидно, способствовали активации противовирусного и противомикробного иммунитета, что проявилось в уменьшении частоты ОРВИ и сопутствующей инфекционной патологии респираторного тракта у пролеченных детей.

Таким образом, Изапринозин (инозин пранобекс) является эффективным иммуномодулирующим препаратом, удобным для использования в детском возрасте, хорошо переносимым, не дающим побочных эффектов, что позволяет широко применять его в педиатрической практике. Уменьшение клинических проявлений бронхиальной астмы и сопутствующей инфекционной патологии, а также нормализующее влияние на многие иммунологические показатели позволяет рекомендовать этот препарат в комплексной терапии у детей с бронхиальной астмой и другой аллергической патологией, часто болеющих респираторными инфекциями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа. — М., 2002. — 70 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья // Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (2): 6–24.
3. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / под ред. М.П. Костинова. — М.: Медицина для всех, 2002. — 320 с.
4. Лусс Л.В. Современные подходы к назначению иммуномодуляторов в педиатрической практике // Лечащий врач. — 2000; 10: 24–27.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003; 4: 196–203.
6. Караулов А.В. Механизмы иммунологических нарушений при стрессе и методы их коррекции: Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам. — М., 2004. — С. 326–337.
7. Юргель Н.В., Давыдова К.С. Сезон гриппа 2009–2010 // Ремедиум. — 2010; 1: 14–20.
8. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.
9. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж. и др. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009; 8 (3): 69–79.
10. Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии. — 1989; 107 (1): 69–78.
11. Иммунокоррекция в пульмонологии / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Медицина, 1989. — 256 с.
12. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. — М.: Гэотар-Медиа, 2005. — 319 с.
13. Isoprinosine / Newport Pharmaceuticals Ltd.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurius. Lek. — 2005; 19: 379–382.
15. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998. — 192 с.
16. Индекс АТС, 2009. Классификатор системы АТС/DDD. URL: <http://www.whocc.no/atcddd>

17. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗиСР. URL: www.drugreg.ru
18. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М. и др. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения // Доктор.Ру. — 2006; 2: 37–44.
19. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г. и др. Грипп у детей: клинко-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // Мед. новости. — 2009; 14: 1–4.
20. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children // Pol. J. Food Nutr. Sci. — 2004; 46: 33–36.
21. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изапринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008; 4: 35–41.
22. Краснов В.В., Кулова А.А., Кулова Е.А. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций // Врач. — 2007; 12: 68–70.
23. Парамонова Н.С., Волкова О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии // Медицина. — 2006; 4: 66–67.
24. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения инозина пранобекса при ОРВИ // РМЖ. — 2010; 18 (5:369): 313–320.
25. Караулов А.В. Новые концепции развития бронхиальной астмы: иммунологические и генетические аспекты // Практикующий врач. — 1998; 12: 3–5.
26. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты // Иммунология. — 1998; 6: 17–18.
27. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2006; 1: 26–35.
28. Порядин Г.В. Иммунные механизмы аллергических реакций: В сб. «Аллергия и иммунопатология (иммунные механизмы формирования, принципы терапии)» / под ред. Г.В. Порядина. — М., ВУНМЦ МЗ РФ. — 1999. — С. 24–38.
29. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. — 2009; 87 (2): 12–18.

Н.А. Буралкина¹, Е.В. Уварова²¹ МУЗ «Детская поликлиника № 4», Саранск² ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий, Москва

Овариальный резерв у здоровых девочек-подростков

Контактная информация:

Буралкина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог МУЗ «Детская городская поликлиника № 4» г. Саранска

Адрес: 430009, Саранск, ул. Краснодонская, д. 7, тел.: (8342) 55-62-88, e-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Статья поступила: 24.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Сохранение репродуктивного здоровья девочек — актуальная проблема современного здравоохранения. Целью данного исследования явилось определение параметров овариального резерва у здоровых девочек-подростков 15–17 лет Республики Мордовия. Было обследовано 49 здоровых девочек-подростков в возрасте 15–17 лет. На первом этапе проводился медико-социальный аудит — изучение анамнеза и наследственных факторов. На втором этапе — оценка физического и полового развития (половая формула, характеристика менструального цикла, общий и гинекологический осмотр). Третий этап — углубленное обследование гормонального статуса и показателей овариального резерва. Проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и определение концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола и антимюллерова гормона (АМГ) в крови. Полученные результаты исследования позволяют заключить, что уменьшение объема яичников у девочек 16 лет, по сравнению с 15-летними, сопровождается тенденцией к снижению уровня АМГ и увеличению концентрации ФСГ в сыворотке крови. У подростков 17 лет достоверное увеличение среднего объема обоих яичников сопровождается тенденцией к увеличению АМГ, и, наоборот, тенденцией к снижению уровня ФСГ. Уровень эстрадиола достоверно увеличивается с возрастом (к 17 годам). Таким образом, в возрасте 15 и 16 лет продолжается активное приспособление всех звеньев репродуктивной системы к циклическому функционированию. К 17 годам устанавливается тесная взаимосвязь между параметрами овариального резерва и гормонального фона.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, овариальный резерв, гормональный статус, девочки.

За последние годы наряду с увеличением рождаемости и стабилизации уровня смертности наблюдается отрицательный баланс естественного прироста населения. В этой связи проблема сохранения репродуктивного здоровья девочек, рождения здорового поколения

сохраняет свою актуальность и значимость. Необходимо отметить, что за прошедшие 6 лет количество девочек снизилось как в России в целом, так и в Республике Мордовия. В то же время девочки 15–17 лет — это репродуктивный резерв ближайших поколений.

N.A. Buralkina¹, E.V. Uvarova²¹ Pediatric Outpatient Department № 4, Saransk² The Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center, Moscow

Ovarian reserve in healthy adolescent girls

Preserving reproductive health of girls is a pressing issue for the modern healthcare industry. The purpose of this study was to determine the metrics of ovarian reserve in healthy adolescent girls aged 15 to 17 in the Republic of Mordovia. 49 healthy adolescent girls aged 15 to 17 were examined in the study. A medical and social audit was conducted at the first state to study their medical history and hereditary factors. Their physical and sexual development (sexual form, characteristic of menstrual cycle, general and gynecological exam) was assessed at the second stage. Hormonal status and ovarian reserve metrics were examined at the third stage. Ultrasonic examination of pelvic organs was conducted and concentrations of LH, FSH, estradiol and anti-Mullerian hormone (AMH) in blood were determined. The study results obtained suggest that a reduced size of ovary in girls aged 16 compared with 15-year-old girls is accompanied with the tendency toward a reduced level of AMH and increased concentration of FSH in blood serum. A significant increase in the average size of both ovaries in 17-year-old adolescents is accompanied with the tendency toward increased AMH, and, by contrast, the tendency toward a reduced level of FSH. The level of estradiol significantly increases over age, i.e. over the period from 15 to 17 years. Hence, at ages 15 and 16 all reproductive system components continue to actively adjust to cyclical functioning. By age 17, a close relationship between ovarian reserve and hormonal status is established.

Key words: reproductive health, ovarian reserve, hormonal status, girls.

Цель исследования — определить параметры овариального резерва у здоровых девочек-подростков 15–17 лет Республики Мордовия.

Задачами исследования стали: определение размеров, объема яичников, количества и диаметра фолликулов в яичниках; изучение уровня гормонов (антимюллерова гормона (АМГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола) в сыворотке крови; разработка на основании проведенных исследований нормативных показателей овариального резерва у девочек-подростков 15–17 лет с гармоничным половым и физическим развитием на региональном уровне.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 49 здоровых подростков в возрасте 15–17 лет с гармоничным половым и физическим развитием, проходивших профилактический осмотр и добровольно согласившихся продолжить дальнейшее обследование с изучением указанных параметров. Критериями включения явились: возраст девочек от 15 до 17 лет включительно, первая или вторая группа здоровья, наличие последовательных стадий полового созревания, своевременное менархе с регулярным ритмом, длительность становления менструаций до 6 мес, гармоничное физическое и половое развитие, оволощение по женскому типу и отсутствие гиперандрогенных проявлений, индекс массы тела (ИМТ), равный 18–26.

На 1-м этапе проводили медико-социальное исследование, целью которого явилось проведение детального анализа анамнестических данных девочек, а также изучение особенностей течения беременности и родов у мам пациенток, хронических и генетических заболеваний родителей, наличие у них вредных привычек перед зачатием и во время данной беременности, соматических заболеваний, имеющих в анамнезе у обследуемых подростков, хронической патологии на момент осмотра.

На 2-м этапе проводилась оценка физического (рост, масса тела, индекс массы тела) и полового развития (половая формула, характеристика менструального цикла, общий и гинекологический осмотр). На 3-м этапе производилось углубленное обследование гормонального статуса и показателей овариального резерва.

Изучение параметров овариального резерва включало ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) и обследование гормонального статуса. Сонографию выполняли на ультразвуковом сканере «ALOKA SSD 1400», с использованием трансабдоминального конвексного датчика частотой 3,5 МГц по стандартной методике (серии продольных, поперечных, косых сечений) на 2–4-й день спонтанной менструации в первой половине суток (до 12 часов), при полном мочевом пузыре. Для каждого яичника при сканировании в режиме двухмерной серой шкалы определяли: объем яичника по формуле $0,523 \times L \times W \times T$, где L — продольный, W — переднезадний, T — поперечный размер яичника; количество антральных фолликулов в диаметре; средний диаметр наибольшего фолликула как половина суммы его двух взаимоперпендикулярных размеров.

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали на основании определения в день УЗ исследования концентрации гормо-

нов в сыворотке крови: ЛГ, ФСГ, эстрадиола с помощью наборов тест-систем фирмы «Хоффманн-Ла Рош». Дополнительным методом оценки овариального резерва у обследованных девочек-подростков явилось определение уровня антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови. Измерение проводили методом ИФА с помощью коммерческих наборов фирмы «DSL» (США).

Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики. Определяли параметры описательной статистики: среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего (m), средне-квадратическое отклонение (σ), 95% доверительный интервал, медиана (M). Для сравнения показателей между группами использовали корреляционный и однофакторный дисперсионный анализы (ОДА). Достоверно различающимися данные считали, если $F_{\text{расч.}} > F_{\text{критич.}}$ ($p < 0,05$). Для коэффициентов корреляции принимали значения: 0,1–0,3 — отсутствие корреляции; 0,3–0,5 — умеренная корреляция; 0,5–0,7 — средняя корреляция; 0,7 и выше — сильная корреляция. Для определения степени количественного взаимовлияния изученных показателей использовали ОДА, формулу Стерджесса $k = 1 + 3,322 \lg n$; $I = X_{\text{max}} - X_{\text{min}}/k$, где n — число наблюдений, X_{max} — максимальный параметр, X_{min} — минимальный параметр, коэффициент детерминации η = дисперсия между группами/дисперсия итоговая $\times 100\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с возрастом всех девочек (49 подростков) распределили по 3 группам. Первую группу составили девочки 15 лет ($n = 21$). Все подростки исследуемой группы родились доношенными с массой тела $3552 \pm 108,8$ г. Патология во время беременности и родов наблюдалась в 13,8% случаев (абсолютно короткая пуповина, маловодие, угрожающая внутриутробная гипоксия). На момент обследования 95,3% пациенток страдали хронической соматической патологией. Первое место занимали заболевания опорно-двигательного аппарата — 26,3%, второе — патология эндокринной системы — 21,1%, реже встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (15,8%) и органа зрения (13,2%). При анализе физического развития средний рост девочек был $164,6 \pm 1,43$ см, масса тела $56,54 \pm 2,04$ кг, ИМТ $21,1 \pm 0,56$ (табл. 1). Средний возраст менархе составил $12,43 \pm 0,24$ лет, цикл установился в среднем через $3,3 \pm 1,2$ мес, средняя длительность цикла составила $28,57 \pm 0,31$ дней, продолжительность менструаций — $4,93 \pm 0,2$ дней.

Вторую группу составили 18 здоровых подростков 16 лет. В данной группе только одна (5,6%) девочка родилась недоношенной с массой тела 2500 г, в остальных случаях патологии беременности и родов не выявлено. Масса тела при рождении составила $3083,3 \pm 149,2$ г. У 88,9% подростков отмечены хронические заболевания. Первое место занимал сколиоз (27,8% случаев), второе — заболевания органа зрения (22,2%), реже встречалась патология эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта — по 16,7 и 13,95%, соответственно. Масса тела на момент осмотра у данной группы пациенток составила $55,5 \pm 2,11$ кг, рост — $162,85 \pm 1,56$ см, ИМТ — $21,01 \pm 0,68$ (см. табл. 1). Менархе регистрировалось в среднем в $13,16 \pm 0,15$ лет, менструации установились через $2,8 \pm 1,2$ мес, менструальный цикл был длитель-

Таблица 1. Некоторые параметры физического развития здоровых девочек в возрасте 15–17 лет ($M \pm m$)

Возраст, годы	Масса тела при рождении, г	Масса тела на момент осмотра, кг	Рост тела на момент осмотра, см	ИМТ
15 ($n = 21$)	$3552 \pm 108,8$ $p > 0,05$	$56,54 \pm 2,04$ $p > 0,05$	$164,6 \pm 1,43$ $p > 0,05$	$21,1 \pm 0,56$ $p > 0,05$
16 ($n = 18$)	$3083,3 \pm 149,26$ $p > 0,05$	$55,5 \pm 2,11$ $p > 0,05$	$162,85 \pm 1,56$ $p > 0,05$	$21,01 \pm 0,68$ $p > 0,05$
17 ($n = 10$)	3195 ± 405 $p > 0,05$	$56,95 \pm 2,71$ $p > 0,05$	$163,7 \pm 1,48$ $p > 0,05$	$21,23 \pm 0,93$ $p > 0,05$
15–17 ($n = 49$)	$3269,87 \pm 223,46$	$56,44 \pm 2,31$	$163,78 \pm 1,51$	$21,14 \pm 0,73$

Примечание. p — межвозрастная достоверность.

ностью $28,53 \pm 0,27$ дней при продолжительности менструаций — $5,03 \pm 0,27$ дней.

В 3-ю группу вошли 17-летние пациентки ($n = 10$). Их масса тела при рождении была 3195 ± 305 г. Патология во время беременности и родов наблюдалась в одном случае — 10% (внутриутробная инфекция). Хронические соматические заболевания имели 80% пациенток. Ведущее место среди хронических заболеваний занимали так же, как и у пациенток двух других групп, заболевания опорно-двигательного аппарата (35,7%). На 2-е место выходила патология органа зрения — 28,6%, и на 3-м месте были заболевания желудочно-кишечного тракта — 21,45%. Рост на момент осмотра подростков составил $163,7 \pm 1,48$ см, масса тела — $56,95 \pm 2,71$ кг, ИМТ — $21,23 \pm 0,93$ (см. табл. 1). Менархе в среднем указано в $12,9 \pm 0,31$ лет, менструации установились через $2,5 \pm 0,98$ мес. Средняя длительность цикла составила $29 \pm 0,52$ дней, менструаций — $4,4 \pm 0,23$ дней. У девочек всех групп менструации протекали безболезненно.

Всем девочкам проведен гинекологический осмотр (осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование и взятие влагалищных выделений для микроскопии мазков). Анализ объема яичников (по результатам УЗИ) — одного из основных параметров овариального резерва — показал, что у подростков в возрасте 16 лет средний объем яичников был меньше ($9,5 \pm 0,84$ см³), чем у пациенток в возрасте 15 ($13,1 \pm 1,1$ см³) и 17 ($12,9 \pm 1,71$ см³) лет. При проведении ОДА по всей совокупности данных (по всем возрастным группам) $F_{\text{расч.}} (3,4) > F_{\text{критич.}} (3,2)$,

т.е. разница была достоверной ($p < 0,05$). Таким образом, в рамках данного исследования установлено, что объем яичников на 13% зависит от возраста пациенток. При детализации возрастных изменений (в двух возрастных группах) выявлено, что достоверная разница объема яичников была выше у девочек в возрасте 15 лет по сравнению с 16-летними подростками ($F_{\text{расч.}} (7,1) > F_{\text{критич.}} (4,1)$, $p < 0,05$). В последнем случае влияние возраста на объем яичников составило 16%. Достоверной возрастной разницы в количестве фолликулов не выявлено (табл. 2). Мы провели детальный однофакторный дисперсионный анализ линейных и объемных параметров каждого яичника в отдельности.

Из табл. 3 видно, что объем правого яичника у девочек в возрасте 16 лет ($9,63 \pm 0,94$) меньше, чем у 15 и 17-летних подростков ($13,79 \pm 1,15$; $13,03 \pm 1,78$, соответственно). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что отличие достоверно ($p < 0,05$). Путем вычисления коэффициента детерминации определили, что объем правого яичника зависит от возраста пациентки на 14%. При сравнении объема правого яичника у двух возрастных групп выявили, что у девочек в возрасте 15 лет изученный параметр достоверно больше, чем у 16-летних подростков, и объем яичника в данном случае зависит от возраста на 16,9% ($F_{\text{расч.}} (7,5) > F_{\text{критич.}} (4,1)$, $p < 0,05$).

Противоположная ситуация обнаружена при изучении объема левого яичника. В общей совокупности колебания объема левого яичника при ОДА по всем возрастным группам не были достоверными, однако детальный анализ выявил достоверно больший объем левого яич-

Таблица 2. Средний объем и количество фолликулов в обоих яичниках у здоровых девочек в возрасте 15–17 лет ($M \pm m$)

Возраст, годы	Объем яичников	Количество фолликулов в обоих яичниках
15 ($n = 21$)	$13,1 \pm 1,1$ $p < 0,05$	$16,4 \pm 1,16$ $p > 0,05$
16 ($n = 18$)	$9,5 \pm 0,84$ $p < 0,05$	$17,78 \pm 1,23$ $p > 0,05$
17 ($n = 10$)	$12,9 \pm 1,71$ $p < 0,05$	$16,9 \pm 1,4$ $p > 0,05$
15–17 ($n = 49$)	$11,83 \pm 1,22$	$17,03 \pm 1,26$

Таблица 3. Ультразвуковые параметры яичников у здоровых девочек в возрасте 15–17 лет ($M \pm m$)

Возраст, годы	Размеры правого яичника, мм			Объем яичника, см ³	Фолликулярный аппарат яичника		
	продольный	передне- задний	поперечный		минимальный размер фолликула, мм	максимальный размер фолликула, мм	количество, шт.
Правый яичник							
15 (<i>n</i> = 21)	3,33 ± 0,12 <i>p</i> > 0,05	2,17 ± 0,12 <i>p</i> > 0,05	3,57 ± 0,13 <i>p</i> < 0,05	13,79 ± 1,15 <i>p</i> < 0,05	3,33 ± 0,28 <i>p</i> > 0,05	5,81 ± 0,52 <i>p</i> > 0,05	8,19 ± 0,76 <i>p</i> > 0,05
16 (<i>n</i> = 18)	3,0 ± 0,11 <i>p</i> > 0,05	2,03 ± 0,11 <i>p</i> > 0,05	2,98 ± 0,15 <i>p</i> < 0,05	9,63 ± 0,94 <i>p</i> < 0,05	2,89 ± 0,21 <i>p</i> > 0,05	7,0 ± 0,62 <i>p</i> > 0,05	8,2 ± 0,7 <i>p</i> > 0,05
17 (<i>n</i> = 10)	3,18 ± 0,1 <i>p</i> > 0,05	2,26 ± 0,12 <i>p</i> > 0,05	3,35 ± 0,23 <i>p</i> < 0,05	13,03 ± 1,78 <i>p</i> < 0,05	2,7 ± 0,26 <i>p</i> > 0,05	5,1 ± 0,61 <i>p</i> > 0,05	8,6 ± 1,42 <i>p</i> > 0,05
Левый яичник							
15 (<i>n</i> = 21)	3,13 ± 0,11 <i>p</i> > 0,05	2,24 ± 0,12 <i>p</i> > 0,05	3,23 ± 0,15 <i>p</i> > 0,05	12,34 ± 1,26 <i>p</i> > 0,05	3,1 ± 0,3 <i>p</i> > 0,05	6,48 ± 0,69 <i>p</i> > 0,05	8,19 ± 0,65 <i>p</i> > 0,05
16 (<i>n</i> = 18)	2,94 ± 0,1 <i>p</i> > 0,05	2,03 ± 0,1 <i>p</i> > 0,05	2,86 ± 0,15 <i>p</i> > 0,05	8,9 ± 0,65 <i>p</i> > 0,05	2,56 ± 0,2 <i>p</i> < 0,05	6,22 ± 0,43 <i>p</i> > 0,05	8,0 ± 0,68 <i>p</i> > 0,05
17 (<i>n</i> = 10)	3,21 ± 0,2 <i>p</i> > 0,05	2,2 ± 0,17 <i>p</i> > 0,05	3,35 ± 0,19 <i>p</i> > 0,05	12,67 ± 1,78 <i>p</i> > 0,05	3,0 ± 0,33 <i>p</i> < 0,05	6,61 ± 1,11 <i>p</i> > 0,05	8,3 ± 0,67 <i>p</i> > 0,05

Примечание. p — межвозрастная достоверность.

Таблица 4. Сравнительные ультразвуковые параметры яичников здоровых девочек-подростков в возрасте 15–17 лет (собственные исследования, 2009 г. и параметры Н.С. Мартыш, 1985 г.)

Возраст, годы	Размеры правого яичника, мм			Объем яичника, см ³	Размеры левого яичника, мм		
	продольный	передне-задний	поперечный		продольный	передне-задний	поперечный
14–16 (Мартыш Н.С., 1985 г.)	$3,07 \pm 0,07$	$1,95 \pm 0,04$	$2,04 \pm 0,07$	$6,88 \pm 0,27$	$3,02 \pm 0,05$	$1,92 \pm 0,03$	$2,3 \pm 0,03$
15–16 ($n = 39$), собственные исследования	$3,17 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,12$	$3,28 \pm 0,14$	$11,3 \pm 0,97$	$3,1 \pm 0,11$	$2,14 \pm 0,11$	$3,05 \pm 0,15$
17–19 (Мартыш Н.С., 1985 г.)	$3,24 \pm 0,04$	$2,06 \pm 0,04$	$2,6 \pm 0,07$	$8,81 \pm 0,36$	$3,28 \pm 0,05$	$2,03 \pm 0,02$	$2,64 \pm 0,1$
17 ($n = 10$), собственные исследования	$3,18 \pm 0,1$	$2,26 \pm 0,12$	$3,35 \pm 0,23$	$12,9 \pm 1,71$	$3,21 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,17$	$3,35 \pm 0,19$

ника у девочек 15 и 17-летнего возраста по сравнению с объемом его у подростков 16 лет. Так как $F_{\text{расч.}} > F_{\text{критич.}}$, следовательно, проверяемая гипотеза должна быть отклонена в пользу альтернативной, т.е. противоположной. Это означало, что объем левого яичника, так же, как и правого, на 12,6% у 15-летних и 18,1% у 17-летних девочек зависит от возраста ($p < 0,05$). Достоверной разницы между объемом левого яичника у девочек в возрасте 15 и 17 лет не было, так как $F_{\text{расч.}} < F_{\text{критич.}}$, то $p > 0,05$ (табл. 3).

В то же время достоверных изменений в количестве и диаметре фолликулов в правом и левом яичниках в изученных возрастных группах здоровых девочек при проведении ОДА не выявлено, так как $F_{\text{расч.}} < F_{\text{критич.}}$, $p > 0,05$.

При сравнении полученных возрастных параметров овариального резерва здоровых девочек в рамках нашего исследования с результатами Н.С. Мартыш (1985) выявлены различия размеров и объема яичников в зависимости от возраста девочек (табл. 4).

Возможно, установленные нами УЗ-параметры овариального резерва здоровых подростков 15–17 лет будут использованы в качестве стандартов в нашем регионе. Несмотря на полученные нами данные УЗИ, при анализе гормонального профиля сыворотки крови отмечены более высокие концентрации уровня АМГ, ЛГ и низкие — ФСГ в группе 17-летних девочек по сравнению с 15 и 16-летними подростками. При проведении ОДА в возрастной совокупности выявлено достоверное увеличение уровня эстрадиола в сыворотке крови параллельно взрослению пациенток, $F_{\text{расч.}}(5,7) > F_{\text{критич.}}(3,2)$ ($p < 0,05$). Расчет коэффициента детерминации показал, что уровень эстрадиола зависит от возраста на 20%. Детальная оценка количества исследуемого гормона между возрастными группами выявила достоверное его увеличение у подростков 17 лет по сравнению с девочками 15 лет ($F_{\text{расч.}}(9,9) > F_{\text{критич.}}(4,2)$, $p > 0,05$). Влияние возраста на уровень эстрадиола в данном случае составило 25,4%. Таким образом, выявлена межвозрастная достоверная разница в концентрации эстрадиола в сыворотке крови в совокупном и детальном однофакторном анализе и установлено, что возраст оказывал влияние на его уровень на 20 и 25,4%, соответственно (табл. 5). По данным мировой литературы, наиболее точными параметрами резерва считаются определение уровней ФСГ, АМГ в сыворотке крови, а также объема яичников и числа антральных фолликулов в них [1–5]. Для исследования

взаимозависимости между указанными параметрами провели корреляционный анализ.

В табл. 6 представлена совокупная корреляция параметров овариального резерва у здоровых девочек в возрасте 15–17 лет. Выявлена умеренная положительная связь между АМГ и количеством фолликулов ($r = 0,35$), АМГ и объемом яичников ($r = 0,33$), объемом яичников и количеством фолликулов ($r = 0,41$), ФСГ и днем менструального цикла ($r = 0,36$). Умеренная отрицательная корреляция была между ФСГ и АМГ ($r = -0,3$). Количественно определить имеющиеся взаимовлияния изученных параметров не удалось ($p > 0,05$).

Детальный анализ корреляционного взаимовлияния параметров овариального резерва у подростков в возрасте 15 лет показал схожую умеренную положительную связь между объемом яичников и количеством фолликулов ($r = 0,43$), АМГ ($r = 0,41$) и количеством фолликулов. Умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,41$) наблюдалась у АМГ и ФСГ (табл. 7). Однако количественного взаимовлияния не выявлено, так как при проведении ОДА результат так же, как и в общей совокупности данных, был недостоверен $F_{\text{расч.}} > F_{\text{критич.}}$, $p > 0,05$.

В группе здоровых девочек в возрасте 16 лет взаимозависимости параметров овариального резерва не выявлено. У здоровых пациенток в возрасте 17 лет выявлена сильная положительная связь между АМГ и объемом яичников ($r = 0,91$), средняя корреляция между АМГ

Таблица 5. Гормональный профиль сыворотки крови у здоровых девочек в возрасте 15–17 лет ($M \pm m$)

Возраст, годы	АМГ, нг/мл	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Эстрадиол, пмоль/л
15 ($n = 21$)	$4,95 \pm 0,55$ $p > 0,05$	$5,47 \pm 0,54$ $p > 0,05$	$6,55 \pm 0,53$ $p > 0,05$	$102,94 \pm 7,23$ $p < 0,05$
16 ($n = 18$)	$4,53 \pm 0,45$ $p > 0,05$	$6,48 \pm 1,66$ $p > 0,05$	$6,58 \pm 0,38$ $p > 0,05$	$129,98 \pm 17,95$ $p < 0,05$
17 ($n = 10$)	$6,25 \pm 1,22$ $p > 0,05$	$6,9 \pm 0,91$ $p > 0,05$	$5,37 \pm 0,44$ $p > 0,05$	$215,9 \pm 50,73$ $p < 0,05$
15–17 ($n = 49$)	$5,24 \pm 0,74$	$6,28 \pm 1,04$	$6,17 \pm 0,45$	$149,43 \pm 25,3$

Примечание. АМГ — антимюллеров гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон; p — межвозрастная достоверность.

Таблица 6. Совокупный корреляционный анализ параметров овариального резерва здоровых девочек в возрасте 15–17 лет ($n = 49$)

Параметры	Количество фолликулов в обоих яичниках	Средний объем обоих яичников	АМГ	ФСГ
Количество фолликулов в обоих яичниках	1	–	–	–
Средний объем обоих яичников	0,409484	1	–	–
АМГ	0,352194	0,3275	1	–
ФСГ	-0,13064	-0,03919	-0,29336	1

Примечание. Здесь и в табл. 7, 8: АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон.

Таблица 7. Корреляционный анализ параметров овариального резерва здоровых девочек 15-летнего возраста ($n = 21$)

Параметры	Количество фолликулов в обоих яичниках	Средний объем обоих яичников	АМГ	ФСГ
Количество фолликулов в обоих яичниках	1	–	–	–
Средний объем обоих яичников	0,427409	1	–	–
АМГ	0,41253	-0,06313	1	–
ФСГ	-0,128	-0,00482	-0,40039	1

Примечание. АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон.

Таблица 8. Корреляционный анализ параметров овариального резерва здоровых девочек в возрасте 17 лет ($n = 10$)

Параметры	Количество фолликулов в обоих яичниках	Средний объем обоих яичников	АМГ	ФСГ
Количество фолликулов в обоих яичниках	1	–	–	–
Средний объем обоих яичников	0,669646	1	–	–
АМГ	0,528965	0,905952	1	–
ФСГ	0,046606	-0,05466	-0,02	1

Примечание. АМГ — антимюллеров гормон; ФСГ — фолликуло-стимулирующий гормон.

и количеством фолликулов ($r = 0,53$), а также объемом яичников и количеством фолликулов ($r = 0,67$), при ОДА $F_{расч.} (9,8) > F_{критич.} (4,8)$, $p < 0,001$. Количественное взаимовлияние АМГ и объема яичника составило 83%. Вычислить взаимовлияние АМГ и количества фолликулов не удалось, результат не был достоверным, $p > 0,05$ (табл. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, чем больше объем яичников и выше АМГ, тем ниже уровень ФСГ, и наоборот. Данное заключение подтвердилось корреляционным анализом высокого взаимовлияния между уровнем АМГ в сыворотке крови и объемом яичников

у 17-летних девочек. Количественно подсчитано, что объем яичников зависел от уровня АМГ в плазме крови у девочек-подростков в возрасте 17 лет на 83%. В других возрастных группах количественного взаимовлияния не выявлено. Полученные данные позволили на новом, более современном, уровне доказать, что в возрасте 15 и 16 лет продолжается активное приспособление всех звеньев репродуктивной системы к циклическому функционированию. Лишь к 17 годам устанавливается тесная взаимосвязь между параметрами овариального резерва и гормонального фона. При этом объем яичников и количество фолликулов имеют меньшее значение для определения состояния репродуктивной системы по сравнению с уровнем эстрадиола, ФСГ и АМГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жорданидзе Д. О., Назаренко Т. А., Кондриков Н. И. и др. Состояние овариального резерва при некоторых формах бесплодия / Материалы II регионального научного форума «Мать и дитя». — Сочи, 2008. — С. 143–144.
2. Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г., Абуякиров А. Н. и др. Овариальный резерв в прогнозе лечения бесплодия / Спец. вып. II междунар. конгр. «Репродуктивное здоровье семьи» / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. — М., 2008. — С. 342–343.
3. Baarends W. M., Uilenbroek J. T., Kramer P. et al. Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger

- ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth // Endocrinol. — 1995; 136: 4951–4962.
4. Fancin R., Schonauer L. M. et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 // Hum. Reproduct. — 2003; 18 (2): 323–327.
5. Van Rooij A. J., Broekmans J. M., Sheffer G. J. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study Fert Steril. — 2005; 8: 979–987.

А.В. Островская, С.А. Шер

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности

Контактная информация:

Шер Стелла Абельевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-15-71

Статья поступила: 18.04.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Использование принципов клинической фармакологии применительно к системе мать-плод позволяет лучше понимать особенности фармакокинетики в период беременности. В статье представлены факторы, которыми обусловлены эти особенности, связанные как с изменениями в организме будущей матери, так и с наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода. Эти факторы влияют на результаты медикаментозного лечения на протяжении всего гестационного периода. Благодаря бурному развитию в последнее десятилетие молекулярных технологий, у современной медицины открываются перспективы ответа на вопросы об индивидуальных особенностях фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств (ЛС), о наличии повышенного тератогенного риска, обусловленного особенностями генотипов матери и плода.

Ключевые слова: фармакокинетика, лекарственные средства, беременность, плацента, система мать-плод.

Продолжая тему рациональной фармакотерапии беременных женщин, считаем необходимым поднять вопрос о важности распространения знаний и актуальной информации по этому, на первый взгляд, узкому вопросу. Зачастую специалисты, не вооруженные необходимой информацией, сообщают беременной женщине, что в ее состоянии лучше полностью отказаться от приема медикаментов или ограничиться средствами «народной медицины». Другой крайностью является назначение стандартной схемы лечения без учета факта беременности. К сожалению, нередко можно услышать рекомендации прервать беременность после приема нежелательных лекарственных препаратов. Хочется обратиться к коллегам с напоминанием о том, что хороший врач обновляет свои медицинские знания в течение всей профессиональной жизни.

Современная медицина располагает результатами многолетних исследований о применении лекарственных веществ в период беременности. Кроме того, доступны литературные и сетевые источники информации, руководствуясь которыми можно без труда выбрать оптимальные режимы фармакотерапии в этот период. Современные технологии визуализации позволяют с высокой достоверностью исключить аномалии развития, особенно в тех случаях, когда состоялся прием потенциального тератогена.

Прежде, чем говорить о выборе лекарственных средств (ЛС) во время беременности, следует рассмотреть систему мать-плод с точки зрения клинической фармакологии, фармакокинетики (ФК) поступления препаратов в плаценту и плод. Метаболизм ЛС во время беременности протекает более сложно, чем в обычных условиях.

A.V. Ostrovskaya, S.A. Sher

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

Specifics of drug pharmacokinetics in pregnancy

Applying clinical pharmacology guidelines to the mother-fetus system makes it possible to better understand the specifics of pharmacokinetics during pregnancy. The article illustrates the factors that drive these specific features related to both changes in the body of a future mother and the presence of an extra fetal-placental blood circulation, especially the placenta and developing fetus. These factors influence the results of drug-based treatment during the entire gestational period. Thanks to a rapid development of molecular technologies in the last decade, modern medicine has good prospects of answering questions about individual specifics of pharmacokinetics and metabolism of drugs, increased teratogenic risk driven by specifics of genotypes of the mother and fetus.

Key words: pharmacokinetics, drugs, pregnancy, placenta, mother-fetus system.

Повышенную частоту побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать с изменениями фармакокинетики ЛС у беременной [1, 2].

Особенности ФК лекарственных препаратов в период беременности обусловлены двумя главными факторами. Во-первых, свойственными беременностью физиологическими изменениями организма матери; во-вторых, влиянием на распределение, метаболизм и элиминацию ЛС дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода [3]. Фармакокинетические параметры ЛС в течение беременности представлены в табл.

Появление дополнительного плацентарного круга кровообращения способствует снижению сосудистого сопротивления. Во время беременности происходит увеличение объема циркулирующей крови; повышение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, что может вызвать необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови. С повышением содержания прогестерона у беременных наблюдается расширение артериол, изменение регионального кровообращения [2].

Основной обмен между матерью и плодом происходит через плаценту, развитие которой начинается в первую неделю беременности. В течение гестационного периода плацента претерпевает морфологические и функциональные изменения, направленные на оптимизацию обмена веществ между организмом плода и матери. Механизм трансплацентарного обмена веществ в плаценте может осуществляться путем пассивного переноса, активного транспорта, облегченной диффузии, фагоцитоза и пиноцитоза. Для большинства ЛС основное значение имеет активный транспорт [4].

В литературе имеется не так много данных, характеризующих ситуацию плацентарного переноса лекарственных препаратов и их метаболитов в плаценте и организме плода на ранних сроках беременности, поскольку почти все фармакокинетические исследования проводятся на зрелых плодах или во время родов. Экспериментальные данные исследований животных показывают существенные различия этих процессов у различных видов [5].

Основные функции плаценты заключаются в обеспечении питания, дыхания и метаболизма плода. Экскреторная и эндокринная функции плаценты направлены на поддержание оптимального гомеостаза в системе мать-плод. Плацента играет роль естественной защиты на пути к плоду экзогенных веществ, в том числе и лекарственных молекул. Однако эта роль нивелируется проницаемостью плацентарного барьера для большинства препаратов и в норме, и при патологических состояниях. Переход чужеродных молекул через плаценту существенно облегчается благодаря их низкой молекулярной массе (ниже 600–800 г/моль), характерной для большинства ЛС. По этой причине многие препараты без затруднения пересекают плацентарный барьер, и плод становится нежелательным объектом лекарственного воздействия [1, 3].

Концентрация большинства лекарственных препаратов на фетальной стороне плаценты колеблется от 20 до 80% от их уровня в материнском организме. Градиент мать-плод создается в результате плацентарного переноса ЛС и его метаболизма в плаценте и в организме плода. Степень переноса препарата зависит от перфузии плаценты, значений pH крови матери и плода, таких физико-химических свойств молекулы, как способность связываться с белками, растворимость в жирах, полярность и молекулярная масса вещества [5].

Неионизированные жирорастворимые молекулы обладают более высокой способностью преодолевать биологи-

Таблица. Изменения фармакокинетических параметров ЛС в период беременности [4]

Процесс	Динамика
Абсорбция	
Моторика желудочно-кишечного тракта	↓
Функции легких	↑
Кровоснабжение кожи	↑
Распределение	
Объем плазмы	↑
Количество воды	↑
Белки плазмы	↓
Жировая масса	↑
Метаболизм	
Активность печени	↑ или ↓
Экскреция	
Клубочковая фильтрация	↑

Примечание. ↓ — снижение, ↑ — повышение.

ческие мембраны. Через плаценту легче диффундируют жирорастворимые ЛС с низким молекулярным весом (< 500 г/моль), в то время как вещества, молекулярный вес которых > 500–1000 г/моль, проникают через плаценту хуже. ЛС с молекулярной массой > 1000 г/моль не проникают через плаценту, хотя в ряде случаев это происходит благодаря трансплацентарному обмену за счет пиноцитоза и других транспортных механизмов [1, 4].

Важным показателем, имеющим практическое применение, является коэффициент равновесной концентрации в системе мать-плод. Это соотношение концентрации ЛС в плазме матери и плода, которое достигается в состоянии устойчивого равновесия. Использование данного показателя возможно при лечении плода путем введения ЛС матери, что применяется при жизнеугрожающих аритмиях плода и инфекциях [3].

Как уже говорилось, на трансплацентарный перенос влияет значение pH материнской и фетальной крови. В наибольшей степени это влияние сказывается на переносе слабощелочных и слабокислых лекарственных веществ. В норме значение pH крови плода чуть более кислое, чем pH крови матери. В крови матери молекулы тех препаратов, которые имеют слабощелочную pH, находятся по большей части в неионизированном состоянии и легко пересекают плаценту. Попадая в слабокислую кровь плода, эти молекулы становятся более ионизированными и уже не могут с легкостью покинуть плодную циркуляцию. В результате этого для слабощелочных ЛС формируется градиент концентрации между материнской и фетальной кровью (так называемый «ion trapping») [3].

Плазменные белки плода отличаются от аналогичных белков материнской плазмы своей способностью связывать различные ЛС. Одни препараты имеют более высокое сродство к фетальным белкам (например, ампициллин), другие — к материнским (салицилаты). С течением беременности относительное содержание альбумина в материнской плазме постепенно снижается, а уровень альбумина в фетальной плазме возрастает. В результате

соотношение между уровнем фетального и материнского альбумина отличается в различные периоды беременности. Максимальный уровень альбумина в крови плода достигается к моменту рождения. Так, у доношенного новорожденного уровень альбумина равен материнскому и даже может его превосходить. Поскольку только свободные, не связанные с белком-переносчиком, молекулы ЛС способны проникать через плаценту, то препараты, молекулы которых имеют прочную связь с фетальным альбумином (ампициллин, дигоксин), достигают в тканях плода более высоких концентраций. Те препараты, которые имеют более высокое сродство к белкам материнской плазмы, достигают более высокой концентрации в крови матери [3].

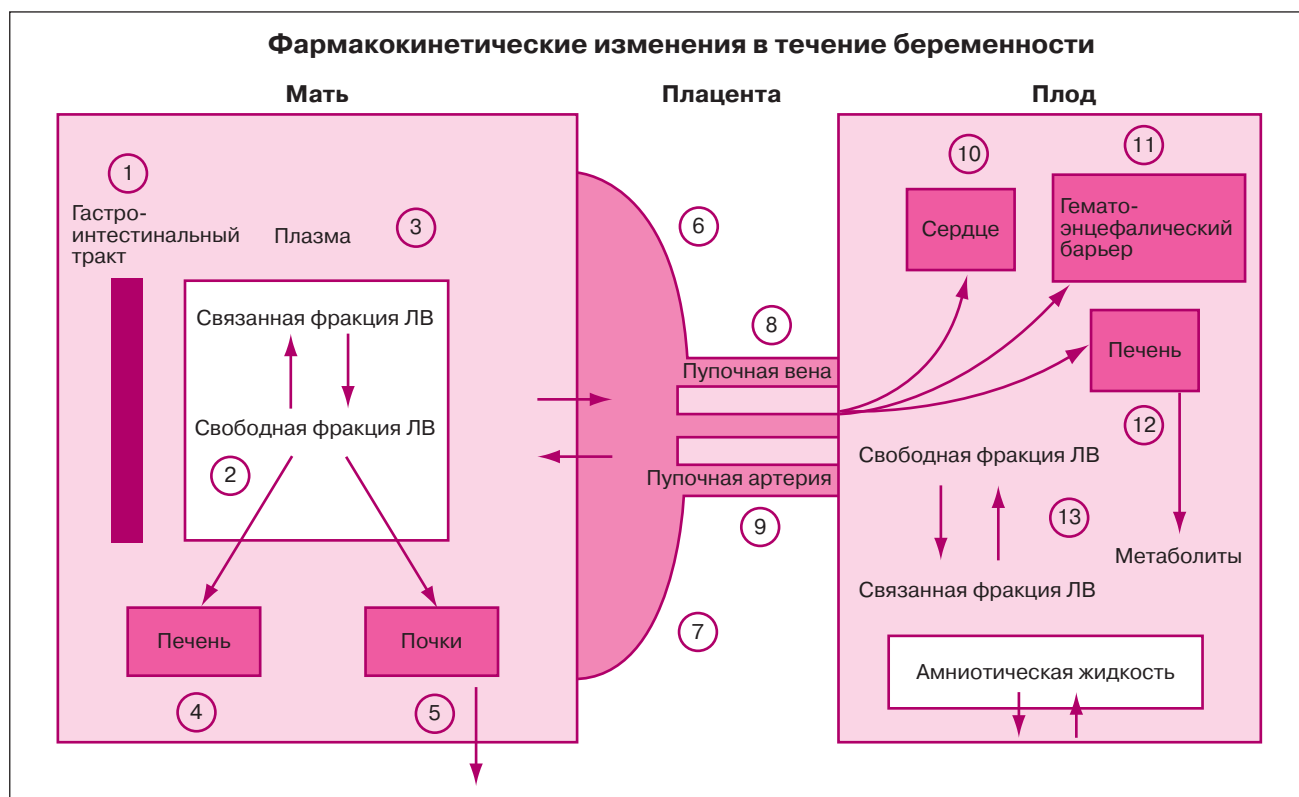
На протяжении всей беременности происходит постепенное истончение плацентарного барьера, при этом расстояние, на которое диффундируют молекулы из материнского кровотока к плоду, сокращается в 10 раз со 2-го месяца беременности к окончанию 3-го триместра [6]. Таким образом, проницаемость плаценты возрастает к 32–35 неделям беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. Изменения нормального кровоснабжения плаценты, вызванные патологическими состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия на поздних сроках беременности, хроническая гипоксия и другие), химические и медикаментозные влияния (курение, препараты, обладающие вазоконстрикторным действием) могут снижать перенос ЛС через плаценту [1, 4].

В результате низкой функциональной зрелости почек в фетальном периоде плод имеет особенности выведения лекарственных препаратов по сравнению с организмом взрослого. Вследствие значительно сниженного кровотока плода скорость фильтрации и активная канальцевая секреция невелики. Главный экскреторный орган для большинства продуктов обмена плода и ЛС — плацента [4].

Элиминация лекарств из крови плода происходит главным образом путем обратной диффузии через плаценту в кровяной ток матери. Однако большое количество молекул метаболитов становятся более полярными и хуже пересекают плацентарный барьер. В результате возможно накопление метаболитов в различных тканях плода и их замедленная элиминация, что пролонгирует лекарственное воздействие на плод. По мере прогрессирования беременности и созревания мочевыделительной системы плода более высокие количества ЛС экскретируются в амниотическую жидкость, откуда могут заглатываться плодом, попадать в желудочно-кишечный тракт и реабсорбироваться в кишечнике, то есть вновь вступать в метаболический цикл (рис.) [3].

В плаценте существуют механизмы, влияющие на перенос ксенобиотиков из материнской циркуляции к плоду и изменяющие степень лекарственного воздействия. Среди них следует упомянуть существующие системы транспорта ксенобиотиков, подобные тем, что функционируют в опухолевых клетках, обеспечивая их устойчивость к химиотерапии, и ферменты I и II фазы детоксикации, активность которых фиксируется уже на ранних стадиях

Рис. Факторы, влияющие на фармакокинетику и лекарственные вещества в системе мать-плод



Примечание. ЛВ — лекарственное вещество; 1 — изменения абсорбции ЛС в желудочно-кишечном тракте; 2 — возрастание свободной фракции ЛС в крови матери; 3 — повышение объема материнской плазмы; 4 — изменение печеночного метаболизма; 5 — повышение скорости клубочковой фильтрации и ускорение экскреции ЛС с мочой; 6 — разнонаправленный пассивный и активный трансплацентарный транспорт ЛС; 7 — возможный плацентарный метаболизм; 8 — плацентарное кровообращение; 9 — разница между рН крови матери и плода; 10 — фетальная циркуляция крови к сердцу и мозгу, минуя печень; 11 — незрелость гемато-энцефалического барьера плода; 12 — незрелость ферментных систем печени плода; 13 — повышенный уровень несвязанных фракций ЛС, многократная циркуляция в организме плода препаратов и их метаболитов.

беременности. Токсические ксенобиотики могут явиться субстратом для тех же самых транспортных систем, изменяя их емкость путем воздействия на экспрессию генов или конкурирования за сайты связывания на молекуле переносчика. Ярким примером такого токсичного соединения является афлатоксин В₁, обладающий гепатотоксическим и канцерогенным действием и использующий в качестве транспортной молекулы ABCG2 (BCRP), но не ABCB1 (P-gp), активность которого, несмотря на это, он индуцирует.

В настоящее время идентифицированы индивидуальные полиморфные варианты многих транспортных молекул. Опубликованные результаты нескольких исследований, посвященных детекции полиморфных вариантов молекулы гликопротеина ABCB1/P в тканях плаценты человека и влияния на ее активность, демонстрируют, что индивидуальные различия в генетической последовательности, кодирующей молекулы транспортных систем, могут значительно влиять на степень проникновения ксенобиотика в ткани плода [7–9].

Известно, что проникновение ЛС через плаценту может модулироваться происходящими в плаценте реакциями I и II фаз ферментной детоксикации, уровень активности которых колеблется на разных сроках гестации. В частности, присутствие в плаценте цитохрома P450 (CYP) детально охарактеризовано путем оценки уровня мРНК, белкового продукта и его ферментной активности. Уже между 7-й и 8-й неделями после оплодотворения в печени плода регистрируется активность таких ферментативных процессов, как окисление, восстановление, гидролиз цитохромами, гликирование и конъюгация при помощи глюкоронилтрансфераз, метилтрансфераз, ацетилирование. Однако данные процессы протекают на крайне низком уровне ввиду незрелости ферментативных систем, вклад плодного метаболизма в элиминацию лекарственных препаратов ничтожно мал. Незрелость собственных ферментативных процессов может служить причиной выраженного и продолжительного влияния препаратов на плод, усиливающегося тем фактом, что около половины притекающей к плоду крови, минуя печень, попадает к сердцу и мозгу через пупочную вену [10].

В зрелой плаценте определяется активность цитохромов CYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 и 4B1. Многие ксенобиотики, в том числе и ЛС, являются менее токсичными, чем их метаболиты. Цитохром P450 способен катализировать окислительные превращения широкого спектра протератогенов, проканцерогенов и промутагенов. На сегодняшний день трудно оценить вклад в эти процессы ферментной активности плаценты и печени плода. Экспериментально доказано, что если беременная женщина не прекращает курение, то индуцируется повышение плацентарного уровня

CYP1A1. Примерами тератогенных влияний на человеческий плод, в реализации которых предполагается участие ферментов I фазы детоксикации, являются талидоминовая, фениитоиновая и алкогольная эмбриопатии. Исследования последних лет, посвященные экспрессии и регуляции CYP генов в плаценте и тканях плода, приблизили специалистов к пониманию механизмов аномального внутриутробного развития и влияния на них метаболизма ксенобиотиков.

В то же время об активности ферментов II фазы детоксикации известно значительно меньше. Зафиксирована субстратная активность таких ферментов, как уридиндифосфат-глюкуронсульфотрансферазы, что дает возможность предположить их участие в детоксикации лекарств и других ксенобиотиков в плаценте. Накопление экспериментальных данных относительно трансплацентарного переноса ЛС и влияния на конечный результат этого процесса индивидуальных особенностей транспортных молекул и ферментных систем как матери, так и плода, когда-нибудь послужат базой для персонализированной медицины, основанной на знаниях фармакогеномики каждого пациента. В недалеком будущем врач сможет принимать решение по персональным параметрам плацентарной проницаемости для определенного ЛС у конкретной пары мать-плод, учитывая не только прогнозируемую концентрацию препарата в крови плода, но и чувствительность к тератогенным стимулам. Осмысление накопленной информации на качественно новом уровне позволит проводить фармакологическое лечение заболеваний плода путем назначения ЛС матери.

Суммируя вышесказанное, следует сделать вывод о том, что использование принципов клинической фармакологии применительно к системе мать-плод позволяет лучше понимать особенности фармакокинетики ЛС в период беременности. Факторы, которыми обусловлены эти особенности, связаны как с изменениями в организме будущей матери, так и с наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода со специфичностью метаболизма и элиминации лекарственных веществ. Эти факторы влияют на результаты медикаментозного лечения на протяжении всей беременности. Благодаря бурному развитию в последнее десятилетие молекулярных технологий, расшифровке генома человека медицина пытается разобраться в вопросах индивидуальных особенностей фармакокинетики и метаболизма ЛС, наличия повышенного тератогенного риска, обусловленного особенностями генотипов матери и плода. Ответы на эти вопросы лежат в области скрупулезного изучения молекулярных полиморфизмов ферментных каскадов печени, структуры белков-переносчиков и транспортных средств плаценты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheafer C., Peters P., Miller R.K. Pharmacokinetics in pregnancy: In the book *Drugs During Pregnancy and Lactation*. — UK — USA, 2007. — P. 12–14.
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды // *Медицинский вестник*. — 2009; 21–22 (490–491): 14–16.
3. Loebstein R., Lalkin A., Koren G. Pharmacokinetic Changes During Pregnancy and Their Clinical Relevance: In the book *Maternal-Fetal Toxicology*. — Marcel Dekker, Inc., New York — Basel, 2001. — P. 1–21.
4. Кукуев В.Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: *Клиническая фармакология*. — Москва, 2008. — С. 190–209.
5. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — М.: Логосфера, 2010. — 767 с.
6. Paton C. Prescribing in Pregnancy // *The British Journal of Psychiatry*. — 2008; 192: 321–322.

7. Smith J.W., Huisman M.T., Telling O. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1999; 104 (10): 1441–1448.
8. Vahakangas K., Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier // *British Journal of Pharmacology*. — 2009; 158: 665–678.
9. Hutson J.R., Koren G., Matthews S.G. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology // *Placenta*. — 2010; 31 (5): 351–357.
10. Polifka J.E., Friedman J.M. Medical genetics: Clinical teratology in the age of genomics // *CMAJ*. — 2002; 167 (3): 265–273.
11. Hakola J., Pelkonen O., Pasanen M., Raunio H. Xenobiotic-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes in the Human Feto-Placental Unit: Role in Intrauterine Toxicity // *Critical Reviews in Toxicology*. — 1998; 28 (1): 35–72.

С.В. Михайлова¹, Е.Ю. Захарова², Т.М. Букина², Д.А. Савин¹, С.В. Пиляя¹, А.С. Петрухин¹¹ Российская детская клиническая больница, Москва² Медико-генетический научный центр, Москва

Болезнь Ниманна–Пика тип С.

Клинические примеры

Контактная информация:

Михайлова Светлана Витальевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения психоневрологии № 2 РДКБ

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-29

Статья поступила: 14.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Болезнь Ниманна–Пика тип С (НПС) — наследственное прогрессирующее заболевание нервной системы из группы лизосомных болезней накопления, возникающее в результате нарушения внутриклеточного распределения липидов, что приводит к накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях организма. Клиническая картина болезни многообразна и проявляется в виде прогрессирующих мозжечковых когнитивных нарушений, вертикального офтальмопареза, нередко сочетается с поражением печени, селезенки и легких. В данной статье изложены основные механизмы патогенеза болезни Ниманна–Пика тип С, ведущие клинические проявления в зависимости от сроков манифестации заболевания и основные подходы терапии. Авторами описывается два случая этого заболевания, выявленных в России. Приводится сравнительная клиническая характеристика течения болезни у этих пациентов с проявлениями болезни, опубликованными ранее в литературе. В настоящее время разработано патогенетическое лечение, поэтому своевременное выявление данной патологии имеет важное значение для семьи, в которой есть ребенок с болезнью НПС.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Ниманна–Пика тип С, судороги, атаксия, вертикальный офтальмопарез, утрата приобретенных навыков, дифференциальная диагностика, дети.

Среди лизосомных болезней накопления болезнь Ниманна–Пика тип С (НПС) является уникальной нозологической формой. В отличие от других заболеваний из этой группы, которые в основном связаны с нарушением активности фермента, при НПС происходит нарушение сортировки («sorting») молекул внутри клетки [1]. НПС относится к мультисистемной патологии, при которой в патологический процесс вовлекаются нервная система, печень, селезенка и легкие. Клиническая

картина НПС довольно сильно различается у отдельных больных по набору основных симптомов и динамике формирования клинического фенотипа [2–4]. НПС часто протекает под масками подострого склерозирующего панэнцефалита, внутриутробной инфекции, онкологических и дегенеративных заболеваний нервной системы. Понимание основных механизмов патогенеза болезни, клинической картины и нейрорадиологических данных позволяет избежать диагностических ошибок.

S.V. Mikhailova¹, E.Yu. Zakharova², T.M. Bukina², D.A. Savin¹, S.V. Piliya¹, A.S. Petrukhin¹¹ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow² State Institution Medical Genetic Research Center, Moscow

Nimann-Pick type C disease. Clinical case studies

Nimann-Pick Type C Disease is a hereditary progressive disease of the nervous system from the group of lysosomal accumulation diseases resulting from abnormal subcellular lipid distribution, which leads to the accumulation of cholesterol and glycosphingolipid in the brain and other body tissues. Clinical presentation of the disease is varied and manifested as progressive cerebellar, cognitive disorders, vertical ophthalmoparesis, frequently combined with disorders of the liver, spleen and lungs. This article outlines the key mechanisms of Nimann-Pick type C disease pathogenesis, leading clinical presentations depending on the time the disease manifested itself and key therapy approaches. We described two cases of this disease registered in Russia. It provides a comparative clinical analysis with already published data. To date, a pathogenetic treatment course has been developed for this disease, a timely detection of this pathology is, therefore, important to the burdened family. This representative article on modern data on diagnostics and treatment of NPC is intended for neurologists, pediatricians, psychiatrists and geneticists.

Key words: neurodegenerative disease, Nimann-Pick type C disease, convulsions, ataxia, vertical ophthalmoparesis, loss of acquired skills.

Хотелось бы подчеркнуть, что НПС относится к той группе наследственных заболеваний, для которых разработаны специфические методы терапии, однако, эффективность лечения во многом зависит от сроков установления правильного диагноза и времени назначения патогенетической терапии.

Историческая справка

В 1961 г. впервые Crocker разделил болезнь Ниманна–Пика на 4 клинических фенотипа (типы А, В, С, D). До открытия молекулярно-генетического дефекта считалось, что все они обусловлены мутациями в гене сфингомиелиназы. В конце 1990-х годов были картированы гены NPC1 и NPC2, мутации, которые приводят к болезни Ниманна–Пика тип С (НПС) [5].

Этиология и патогенез

Болезнь Ниманна–Пика тип С — генетически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное мутациями генов NPC1 и NPC2. Показано, что в 95% случаев болезнь НПС связана с мутациями гена NPC1 (локус 18q11–q12), около 4% случаев — с мутациями гена NPC2 (локус 14q24), в 1% — молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается [5]. Ген NPC1 кодирует мембранный, стерол-чувствительный белок, содержащий 13 трансмембранных доменов. Этот белок локализован в эндосомах [6]. Про функции этого белка известно мало, но совершенно очевидно, что он играет важную роль в сортировке (распределении) холестерина и некоторых гликофинголипидов внутри клетки [5, 7]. Для выполнения своих функций он тесно взаимодействует с NPC2 — небольшим белком, который имеет очень высокое сродство к холестерину [8]. Этот «тандем» белков, вероятнее всего, распределяет холестерин посредством челночного механизма. При мутациях в генах NPC1 и NPC2 происходит накопление незэтерифицированного холестерина, GM2 и GM3 ганглиозидов, глюкозилцерамида и других гликофинголипидов [9]. При этом холестерин накапливается в лизосомах в очень больших концентрациях, что, вероятно, приводит к нарушению его встраивания в мембраны клетки, следствием чего является нарушение их функции, что и запускает процессы апоптотической гибели клетки [10]. Кроме того, внутрилизосомное накопление холестерина ингибирует активность сфингомиелиназы (до 20% от нормы) и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почках) и нервной системе. При микроскопическом исследовании во всех органах выявляют «пенистые» клетки — так называемые клетки Ниманна–Пика. При использовании специфических окрасок цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны («sea-blue histiocytes») из-за отложения липопигмента или цериоида. Однако, эти клетки не так типичны для болезни Ниманна–Пика тип С, как для типов А и В [5].

Классификация

К настоящему моменту на основании молекулярно-генетического дефекта выделяют два типа заболевания: болезнь Ниманна–Пика тип С 1-го типа и болезнь Ниманна–Пика тип С 2-го типа. Первоначально выделяли в отдельную форму болезнь Ниманна–Пика тип D — заболевание, выявляемое в изолятах Новой Шотландии, но в дальнейшем было показано, что причиной этой формы заболевания также являются мутации гена NPC1 [1, 11].

Эпидемиология

НПС относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно. Частота заболевания 1:120 000–1:150 000 живых новорожденных. Высокая частота болезни НПС 1-го типа отмечена среди некоторых генетических изолятов: французской колонии Акадия (Новая Шотландия), групп бедуинов в Израиле, испанских поселений в Колорадо и Нью-Мексико (США), что связано с эффектом основателя [5].

Клинические проявления болезни Ниманна–Пика тип С

Заболевание может проявиться в любом возрасте — от внутриутробного до шестого десятилетия жизни, с пиком манифестации в детстве. В зависимости от возраста дебюта НПС различают несколько форм болезни, различающихся по типу течения и продолжительности жизни пациента: неонатальная, младенческая, поздняя младенческая, юношеская и взрослая формы [5].

Неонатальная форма. В неонатальном периоде НПС нередко дебютирует внутриутробной водянкой плода. У большинства больных основными и ведущими симптомами являются мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. В половине случаев у таких пациентов отмечается поражение печени с развитием внутрипеченочного холестаза и гепатоспленомегалии. Редко заболевание имеет молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и неблагоприятным исходом на первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. Выраженность клинической картины и отдельных симптомов меняется с возрастом. Так, у большинства пациентов желтуха и гепатоспленомегалия с возрастом исчезают почти полностью, но прогрессируют задержка психомоторного развития и интеллектуальные нарушения. Редко у таких пациентов развивается дыхательная недостаточность [2, 5].

Младенческая форма. Основные клинические симптомы НПС появляются на первом году жизни. В таких случаях обычно выявляют гепатоспленомегалию, задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию. Большинство пациентов никогда не приобретает навыки самостоятельной ходьбы. Интеллектуальное развитие обычно не страдает. По мере прогрессирования заболевания происходит вовлечение в патологический процесс пирамидной системы и происходит постепенное снижение когнитивных функций [5].

Поздняя младенческая форма. НПС в 60–70% случаев обычно манифестирует в позднем младенческом и юношеском возрасте. Первыми клиническими симптомами этой формы являются мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия, дисметрия), которые обычно проявляются в возрасте 3–5 лет. Практически у всех пациентов наблюдается гепатоспленомегалия различной степени выраженности, но в 10% случаев данный симптом может отсутствовать. Как при поздней младенческой, так и при юношеской формах заболевания, по мере развития болезни практически у всех пациентов развивается вертикальный супрануклеарный офтальмопарез [12]. На начальных этапах болезни происходит замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда горизонтального зрения. Нередко отмечается задержка речевого развития. По мере прогрессирования болезни происходит постепенная утрата ранее приобретенных двигательных навыков, становятся заметными интеллектуальные нарушения, появляются дисфагия и дизартрия. Иногда развивается демиелинизирующая периферическая полиневропатия [13]. Неблагоприятный

исход при поздней младенческой форме обычно наступает в первую декаду жизни.

Юношеская форма. При юношеской форме НПС начальные симптомы обычно появляются в возрасте от 6 до 15 лет. Первыми симптомами являются нарушения усвоения школьного материала, письма, снижение внимания, памяти, гиперактивное поведение, что приводит к установлению неправильного диагноза. В некоторых случаях заболевание манифестирует с психиатрических нарушений, таких как нарушение поведения, шизофреноподобный синдром, депрессия [11]. В 20% случаев наблюдается геластическая катаплексия, которая характеризуется кратковременной приступообразной утратой мышечного тонуса, приводящей к падению больного без потери сознания и нередко возникает на фоне сильных эмоциональных реакций (часто во время смеха) [14]. Со временем прогрессируют мозжечковые расстройства, появляется дисфагия, дизартрия и ухудшается интеллектуальное развитие. Частыми симптомами НПС являются экстрапирамидные расстройства в виде различных дистонических гиперкинезов. В половине случаев развиваются фокальные и/или генерализованные эпилептические приступы, трудно поддающиеся адекватной антиэпилептической терапии. На поздних стадиях НПС нарастают пирамидные нарушения в виде повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов, появления патологических рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, развиваются деменция, децеребрационная или декортикационная ригидность. Обычно гепатоспленомегалия не наблюдается. Неблагоприятный исход обычно развивается в конце второго — на третьем десятилетии жизни, обычно от интеркуррентных инфекций [5].

Взрослая форма. Манифестные симптомы НПС появляются в возрасте старше 50 лет [5]. У таких пациентов отмечается медленно-прогрессирующее течение болезни. Постепенно развиваются мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисметрия), мышечная дистония, различной степени выраженности интеллектуальные расстройства. Нередко у взрослых болезнь НПС манифестирует с развития биполярных расстройств [15]. При этой форме редко развиваются эпилептические приступы, обычно не наблюдаются увеличение селезенки и вертикальный надъядерный офтальмопарез.

Дополнительные методы исследования

Как правило, при МРТ головного мозга на начальных стадиях патологического процесса патология не обнаруживается. По мере прогрессирования заболевания обычно наблюдают кортикальную и субкортикальную атрофию, атрофию мозжечка и перивентрикулярную лейкопатию [12, 16].

При компьютерной электроэнцефалографии регистрируют диффузное замедление биоэлектрической активности, эпилептическую активность [2, 5].

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика НПС вызывает большие сложности. Специфичный гистохимический признак болезни Ниманна–Пика — накопление незэстерифицированного холестерина в лизосомах (нагрузочный тест с филипином). При окрашивании культуры клеток филипином наблюдаются интенсивные флюоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению незэстерифицированного холестерина. Именно на его обнаружении в клетках крови плода, ворсинах хориона или амниотических клетках основана биохимическая диагностика заболевания.

Дополнительными биохимическими маркерами могут быть: снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови (20–30% от нормы), повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови. ДНК-диагностика является наиболее предпочтительным методом верификации диагноза. Описано несколько относительно распространенных мутаций в гене *NPC1*, которые локализованы в 20–22 экзонах гена *NPC1*, но в большинстве случаев требуется полное секвенирование генов *NPC1* и *NPC2* для выявления мутаций. Информативность такого тестирования составляет около 94% [2].

Генно-фенотипические корреляции

В гене *NPC1* описано более 200 мутаций, при этом анализ генно-фенотипических корреляций затруднителен, поскольку подавляющее большинство больных являются компаунд-гетерозиготами, но у репрезентативных выборок пациентов некоторые закономерности выявить удалось. Например, показано, что при инфантильной форме заболевания характерны нонсенс-мутации (приводящие к появлению стоп-кодона), мутации в области стеролчувствительного домена и замена p.Ala1054Thr, а мутация p.Ile1061Thr никогда не встречается у пациентов с этой формой болезни [17]. При молекулярно-генетическом тестировании 40 пациентов испанского происхождения выявлено, что аллель p.Cys177Tyr в гомозиготном состоянии приводит к поздней форме болезни с классическими неврологическими проявлениями. Для гена *NPC2* провести такой анализ не представляется возможным, поскольку описаны единичные больные с мутациями в данном гене. Неонатальная и младенческая формы заболевания были описаны у пациентов, имеющих нонсенс-мутации p.Gln45X, p.Cys47X в гомозиготном состоянии, взрослая форма болезни — при мутациях p.Val39Met и p.Ser67Pro в гомозиготном состоянии [18–20].

Дифференциальная диагностика

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом и неспецифичностью ранних проявлений дифференциальную диагностику необходимо проводить с большим числом заболеваний как наследственной, так и ненаследственной природы. При манифестации болезни в раннем возрасте дифференциальный диагноз проводится с атрезией желчевыводящих путей, внутриутробными инфекциями, наследственными болезнями обмена веществ (тирозинемией, недостаточностью альфа 1 антитрипсина, болезнью Гоше, болезнью Ниманна–Пика тип А/В, митохондриальными гепатопатиями), онкологическими заболеваниями (лимфомой, гистиоцитозом) [21]. При поздней манифестации НПС дифференциацию следует проводить с объемным образованием головного мозга, лизосомными болезнями накопления (Gm2 ганглиозидозом, болезнью Гоше), идиопатической формой торсионной дистонии, болезнью Вильсона–Коновалова, митохондриальными и психиатрическими заболеваниями.

Лечение

При болезни НПС многочисленные попытки симптоматической медикаментозной и диетической коррекции липидного обмена, а также трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или печени не привели к значительному успеху. В последнее время появились данные о положительном эффекте субстрат-редуцирующей терапии препаратом миглустат (Завеска, Актелион, Швейцария). Данный препарат ингибирует гликозилцерамидсинтазу — фермент, который катализирует первую

стадию синтеза гликофинголипидов и тем самым может препятствовать их накоплению. Важным достоинством миглустата является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Препарат назначают перорально, и он разрешен к применению с 4-летнего возраста. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям в возрасте от 4 до 11 лет доза рассчитывается в соответствии с площадью поверхности тела [22–23].

Всем пациентам показано проведение симптоматической терапии. При катаплексии назначают трициклические антидепрессанты, при дистонии — антихолинэргические препараты, при эпилептических приступах — антиэпилептические средства.

Результаты собственных наблюдений

За период 2009–2010 гг. нами было обследовано 11 пациентов с подозрением на НПС в возрасте от 2 до 15 лет. Критериями включения в исследование были прогрессирующие неврологические нарушения в сочетании с поражением внутренних органов или без таковых, а также повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови. Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен полный анализ гена *NPC1* методом прямого секвенирования. У двух пациентов были обнаружены мутации в гене *NPC1*, что позволило подтвердить предполагаемый диагноз.

Один пациент находился на стационарном лечении и прошел тщательное клиническое и лабораторное обследование; второй больной обследовался амбулаторно, а представленные с места жительства выписки о развитии болезни были недостаточно информативны. В связи с редкой встречаемостью данной патологии, каждый случай этого заболевания важен для более полного представления о клиническом разнообразии этой наследственной патологии.

Клинические примеры

Больной Б., 9 лет, поступил в стационар с жалобами на шаткость походки, частые падения, прихрамывание при ходьбе («тянет левую ногу»), нарушение мелкой моторики, появление атетонидных гиперкинезов в конечностях, нарушение речи, снижение памяти и утомляемость. Из анамнеза известно, что ребенок от нормально протекавшей беременности, родов в срок путем кесарева сечения. Физическое развитие в раннем возрасте соответствовало средним значениям. Наследственность не отягощена. Профилактические прививки проводились по календарю. В возрасте 5 лет на фоне полного здоровья у мальчика появились жалобы на приступы головокружений. В 7 лет родители стали обращать внимание на присоединение неуверенной походки с тенденцией к пошатыванию и падению влево, общую вялость, нарастающее снижение памяти, заикание. Стали появляться трудности в учебе («плохие дни»). Обследовался по месту жительства. По данным МРТ головного мозга — диффузные субатрофические корко-подкорковые изменения вещества мозга. Желудочковая система умеренно вторично расширена, S = D. Ликвородинамика компенсирована. В перивентрикулярном белом веществе, преимущественно темных регионах отмечаются зоны повышения МР сигнала на T2 ВИ и режиме FLAIR, характерные для лейкопатии. При проведении МР венографии с внутривенным контрастным усилением синусы проходимы, однако можно отметить некоторое сужение просвета левого поперечного синуса. Данные компьютерной

электроэнцефалографии (КЭЭГ) выраженных изменений не выявили. Курсами проводилась метаболическая, ноотропная терапия с некоторой положительной динамикой в виде улучшения координаторных функций, уменьшения вестибулярных нарушений. По окончании курса лечения родители отмечали быстрый регресс положительной динамики, нарастание координаторных и речевых нарушений, появление прихрамывания на левую ногу.

При осмотре на момент поступления: гиперстеническое телосложение, повышенное питание. Кожные покровы бледные, видимые слизистые оболочки чистые. В легких везикулярное дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка — не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

Неврологический статус: ребенок в сознании, ориентирован, несколько негативен к осмотру, плаксив, инструкции выполняет, правильно отвечает на вопросы. Общемозговых, менингеальных симптомов не выявляется. Обоняние сохранено, зрение не исследовано. Глазные щели асимметричны (справа шире), нарушения движения глазных яблок в виде ограничения по вертикали, проявляющиеся только при спонтанных движениях, а не при слежении за неврологическим молоточком, точки выхода тройничного нерва безболезненные. Лицо симметричное. Выявляется горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайнем левом отведении. Небная занавеска подвижна. Мозжечковая дизартрия. Дисфонии, дисфагии — нет. Небный и глоточный рефлексы повышены. Повороты головы в полном объеме. Язык по средней линии.

При исследовании рефлекторно-двигательной сферы отмечается изменение походки, элементы гемипареза. Мышечная дистония с 2-х сторон, сухожильные рефлексы высокие, без четкой разницы сторон. Сила мышц снижена до 4-х баллов. Положительный симптом Бабинского с двух сторон, больше слева.

Координаторная сфера: в позе Ромберга пошатывается. Пальце-носовую, пальце-молоточковую пробы выполняет с интенцией, гиперметрией. Чувствительных нарушений не выявлено. Тазовых, вегетативных расстройств не отмечается.

Высшие корковые функции: объем навыков, знаний представляется сниженным.

Лабораторные исследования

В общих анализах крови и мочи патология не выявлена. Биохимический анализ крови: АСТ-55 (норма 10–42) Ед/л, Са (ионизированный) — 1,17 (норма 0,98–1,13) моль/л. В цереброспинальной жидкости: цитоз $2,7 \times 10^3$, белок 0,3 (норма 0,08–0,42) г/л, глюкоза 2,86 (норма 3,33–4,44) ммоль/л, в цитопрепарате — 74 сохраненные клетки: моноциты (23) + макрофаги (51). Иммуноглобулины крови в пределах возрастной нормы. Анализ крови на α -фетопrotein — 1,4 МЕ/мл (норма 0–9,5). Лактат сыворотки крови натощак и после нагрузки: 2,4 ммоль/л и 1,6 ммоль/л, соответственно. Анализ ликвора на лактат после нагрузки: 1,5 ммоль/л.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: на представленных МР изображениях в сравнении с ранее проведенным исследованием можно отметить некоторое повышение МР сигнала на T2 ВИ и режиме FLAIR от перивентрикулярного белого вещества с утированием ранее выявленных зон лейкопатии в темных областях. Степень атрофических изменений и вентрикулярная геометрия остаются прежними.

По данным КЭЭГ, в конвексительных отделах полушарий регистрируются диффузные общемозговые изменения

биоэлектрической активности, проявляющиеся в виде дизритмии и дезорганизации корковой ритмики, отсутствия регулярного основного α -ритма в задних отделах полушарий, доминировании медленных форм активности тета-диапазона по всем отделам конвекса, усиливающих-ся при выполнении HV пробы. РФС: фотопароксизмальной реакции в коре больших полушарий не выявляется.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: печень не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность обычная, подчеркнут сосудистый рисунок, хвостатая доля не изменена; поджелудочная железа умеренно увеличена в хвосте, $18 \times 7 \times 22$ мм, контуры ровные, паренхима умеренно неоднородная, висцеральный проток не расширен; желчный пузырь обычной формы, в просвете пристеночный осадок, стенки плотные, холедох не расширен; селезенка соответствует возрасту, структура зернистая; почки расположены обычно, контуры ровные, размеры соответствуют возрастной норме, паренхима — дифференцировка и васкуляризация сохранены, чашечно-лоханочная система не расширена, стенки уплотнены.

Исследование зрительных вызванных потенциалов: на реверсивный паттерн регистрируются признаки дисфункции проведения возбуждения в центральных отделах зрительной афферентной системы с двух сторон, больше слева, проявляющиеся увеличением латентности основного компонента P100 при стимуляции левого глаза до 115 мс, при стимуляции правого глаза — до 109 мс по сравнению с нормой.

На рентгенограмме легких в прямой проекции легочные поля одинаковой прозрачности, легкие вздуты. Легочный рисунок не изменен, корни структурны, не расширены, не уплотнены, рисунок их не изменен. Тень средостения не расширена, расположена срединно. Тень сердца не изменена, не расширена. Костальная плевра не изменена. Плевральные синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, расположена обычно.

Данный клинический случай НПС, безусловно, классический с дебютом в детском возрасте (поздняя младенческая форма). Учитывая возраст начала болезни (5 лет), прогрессирующее течение, данные клинического осмотра: мозжечковый синдром, двусторонний гемипарез, полиневропатию; данные дополнительных исследований — МРТ головного мозга (корково-подкорковая субатрофия полушарий большого мозга, субатрофия мозжечка, неглубокая лейкопатия) дифференциальный диагноз проводился с наследственными нейродегенеративными заболеваниями, такими как Gm2 ганглиозидоз, болезнь Фридрейха, атаксия-окуломоторная апраксия, синдромом Луи–Бар, а также с митохондриальными болезнями.

Так же, как и в данном случае, при болезни Фридрейха и Gm2 ганглиозидозе первым симптомом болезни является расстройство походки — неустойчивость, неловкость при быстрой ходьбе и беге. Постепенно к нарушению ходьбы и неустойчивости в позе Ромберга присоединяется интенционный тремор, дискоординация в руках. Расстройства речи возникают рано и носят сложный мозжечково-дизартрический характер. При классической форме атаксии Фридрейха, в отличие от болезни НПС, часто развивается сухожильная арефлексия, которая является ранним и специфическим симптомом болезни; возникает нарушение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности. Данных симптомов у пациента отмечено не было. Болезнь Фридрейха так же, как и НПС, относится к мультисистемной патологии, однако набор клинических проявлений при этих заболеваниях значительно отличается. Характерным для болезни Фридрейха

является вовлечение в патологический процесс костной системы с формированием так называемой «стопы Фридрейха»; нередко отмечаются кифосколиоз, кардиомиопатия и различные эндокринные нарушения. По данным литературы, при поздних формах Gm2 ганглиозидоза обычно развиваются различные типы эпилептических приступов (генерализованные тонико-клонические, миоклонические), резистентные к антиэпилептической терапии, что не было зарегистрировано в нашем случае [2]. Неврологически неотличимыми от НПС заболеваниями являются атаксия-окуломоторная апраксия и синдром Луи–Бар. Также, как и НПС, атаксия-окуломоторная апраксия дебютирует в раннем детском возрасте. Начальными симптомами атаксии-окуломоторной апраксии являются мозжечковые расстройства, со временем присоединяется апраксия глазодвигательной мускулатуры, часто развивается полиневропатия. В отличие от НПС при синдроме Луи–Бар обнаруживают повышение уровня α -фетопroteина и изменения иммуноглобулинов основных классов [24].

Дифференциальный диагноз проводился также с митохондриальной патологией, в частности с синдромом прогрессирующей наружной офтальмоплегии, при которой помимо появления глазодвигательных нарушений (как у нашего пациента) наблюдаются птоз, мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей, повышение уровня лактата в крови и цереброспинальной жидкости. Одна из мутаций, выявленных у нашего пациента — замена цитозина на тимин в положении 2861 приводит к замене аминокислоты Ser954Leu и относится к числу мутаций, значительно нарушающих функции белка. Второй мутантный аллель — c.3614delC является новой мутацией, но, можно предположить, что он также существенно влияет на функцию белка, поскольку приводит к сдвигу рамки считывания.

Таким образом, в данном случае тщательный сбор анамнеза, выявление последовательности появления основных симптомов стали основными критериями, на основании которых появилась возможность предположить клинический диагноз.

Большая Б., 5 лет. Родители обратились в поликлиническое отделение с жалобами на задержку психомоторного развития и увеличение размеров печени и селезенки.

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных самостоятельных родов. Наследственность неотягощена. Профилактические прививки проведены по календарю. На первом году жизни наблюдалась у ортопеда по поводу дисплазии тазобедренных суставов. Со слов родителей, к возрасту полутора лет стала заметна задержка психомоторного развития, при обследовании по месту жительства ребенку был установлен диагноз: детский церебральный паралич. Девочке проводилась реабилитационная терапия без явного положительного эффекта. В возрасте 3 лет при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости было обнаружено увеличение размеров печени и селезенки, в связи с чем ребенок проходил обследование и лечение в гематологическом отделении. С диагностической целью была проведена пункция костного мозга, в которой были выявлены клетки Гоше, что позволило заподозрить заболевание из группы лизосомных болезней накопления.

При осмотре на момент поступления состояние очень тяжелое. Кожные покровы сухие, чистые. Сердечные тоны приглушены, отмечается систолический шум в V точ-

ке. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы. Печень увеличена: + 3 см, +4 см, +4 см из-под края реберной дуги, край плотный, селезенка +6 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Стул, диурез не нарушены.

В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Взор фиксирует и прослеживает, движения глазных яблок в полном объеме, лицо симметричное, глоточные и небные рефлексы снижены, дисфагия и дисфония. Голову не держит, не сидит, не ходит. Мышечная гипотония. Контрактуры крупных суставов. В сознании, задержка психомоторного развития, не говорит, окружающим не интересуется.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови — гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,81, тромбоциты 198×10^9 /л, лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 45%, эозинофилы 1%, лимфоциты 44%, моноциты 8%, СОЭ 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АСТ — 55 (10–42) Ед/л, Са (ионизированный) — 1,17 (0,98–1,13) ммоль/л.

Данный клинический случай иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики НПС. Учитывая раннюю манифестацию болезни (на первом году жизни), прогрессирующее течение болезни, данные клинического осмотра (гепатолиенальный синдром, задержка психомоторного развития), дополнительных данных (наличие клеток Гоше в пунктате костного мозга), дифференциальный

диагноз, в первую очередь, проводился с заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления, протекающими с гепатоспленомегалией и неврологическими нарушениями (болезнью Гоше, болезнью Ниманна–Пика тип А/В, ганглиозидозами). При проведении исследований был выявлен высокий уровень хитотриозидазы (950 ммоль/мл в ч, при норме до 198 ммоль/мл в ч). Именно эта находка и послужила основанием для поиска причин болезни среди других, более редких форм лизосомных болезней накопления. Интересно, что у пациента Б., также была выявлена мутация Ser954Leu в гетерозиготном состоянии, второй мутации мы не обнаружили (вероятно, в связи с недостаточным количеством биологического материала пробанда).

Заключение

Клиническая диагностика нейродегенеративных болезней представляет значительные трудности, связанные с чрезвычайной редкой встречаемостью отдельных форм, дебютом в любом возрасте, выраженным клиническим полиморфизмом, возможностью атипичного течения. Приоритетную роль в диагностике играют биохимические и молекулярно-генетические методы исследования. В настоящее время для данного заболевания разработано патогенетическое лечение и возможно проведение пренатальной диагностики. Своевременное выявление патологии играет ключевую роль в дальнейшем прогнозе болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G. et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis // *Science*. — 1997; 277: 228–31
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. — М.: Москва, 2005. — 364 с.: ил.
3. Millard E.E., Gale S.E., Dudley N. et al. The sterol-sensing domain of the Niemann-Pick C1 (NPC1) protein regulates trafficking of low density lipoprotein cholesterol // *J. Biol. Chem.* — 2005; 280: 28581–90.
4. Zervas M., Somers K.L., Thrall M.A. et al. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C // *Curr. Biol.* — 2001; 11: 1283–7.
5. Scriver C.R. et al. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* (McGraw–Hill). — New York, 2005.
6. Strauss J.F., Liu P., Christenson L.K. et al. Sterols and intracellular vesicular trafficking: lessons from the study of NPC1 // *Steroids*. — 2002; 67: 947–51.
7. Greer W.L., Dobson M.J., Girouard G.S. et al. Mutations in NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999; 65: 1252–60.
8. Vanier M.T., Millat G. Structure and function of the NPC2 protein // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004; 1685: 14–21.
9. Millat G., Marçais C., Rafi M.A. et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999; 65: 1321–9.
10. Millat G., Marçais C., Tomasetto C. et al. Lipid and cholesterol trafficking in NPC // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004; 1685: 28–37.
11. Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C. et al. Niemann-Pick disease type C in adults // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2002; 25: 491–500.
12. Tedeschi G., Bonavita S., Barton N.W. et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the clinical evaluation of patients with Niemann-Pick type C disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1998; 65: 72–9.

13. Zafeiriou D.I., Triantafyllou P., Gombakis N.P. et al. Niemann-Pick type C disease associated with peripheral neuropathy // *Pediatr. Neurol.* — 2003; 29: 242–4.
14. Kanbayashi T., Abe M., Fujimoto S. et al. Hypocretin deficiency in niemann-pick type C with cataplexy // *Neuropediatrics*. — 2003; 34: 52–3.
15. Sullivan D., Walterfang M., Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C // *Am. J. Psychiatry*. — 2005; 162: 1021–2.
16. Grau A.J., Brandt T., Weisbrod M. et al. Adult Niemann-Pick disease type C mimicking features of multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1997; 63: 552.
17. Millat G., Chikh K., Naureckiene S. et al. Niemann-Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001; 69: 1013–21.
18. Chikh K., Rodriguez C., Vey S. et al. Niemann-Pick type C disease: subcellular location and functional characterization of NPC2 proteins with naturally occurring missense mutations // *Hum. Mutat.* — 2005; 26: 20–8.
19. Fernandez-Valero E.M., Ballart A., Iturriaga C. et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations // *Clin. Genet.* — 2005; 68: 245–54.
20. Park W.D., O'Brien J.F., Lundquist P.A. et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann-Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1 // *Hum. Mutat.* — 2003; 22: 313–25.
21. Yerushalmi B., Sokol R.J., Narkewicz M.R. et al. Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002; 35: 44–50.
22. Patterson M.C., Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease, type C // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2004; 1685: 77–82.
23. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H. et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study // *Lancet Neurol.* — 2007; 6: 765–72.
24. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. Наследственные атаксии и параличи. — М: МЕД пресс-информ, 2006. — 416 с.

П.В. Шумилов

Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника

Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 254-77-46, e-mail: peter_shumilov@mail.ru

Статья поступила: 03.04.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

54

Воспалительные заболевания кишечника — одна из актуальных проблем современной педиатрии. В статье обсуждаются особенности генетической предрасположенности и иммунных механизмов данной патологии, а также влияние кишечной микрофлоры на развитие и прогрессирование воспалительных заболеваний кишечника у детей. Представлены современные взгляды на патогенез болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Подробно описан механизм функционирования местной иммунной системы пищеварительного тракта и функции ее отдельных компонентов. Объяснен феномен пищевой толерантности. Приведены результаты современных исследований и перспективы дальнейшего изучения проблемы.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, патогенез, микрофлора кишечника, дети.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются хроническими, рецидивирующими, иммунологически опосредованными болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неизвестной этиологии [1].

На сегодняшний день считается, что болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК) являются многофакторными заболеваниями. Многие исследователи пришли к единому мнению, что в основе патогенеза ВЗК лежит взаимодействие генетической предрасположенности, иммунорегуляторных механизмов, факторов внешней среды и кишечной микрофлоры [2].

К внешним факторам риска ВЗК относят курение, характер питания (диета), пищевые антигены, повышенную проницаемость кишечной стенки, прием лекарственных препаратов (оральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты), проведение профилактических прививок, стрессы, кишечные и детские инфекции, метаболиты микрофлоры кишечника, ранний перевод на искусственное вскармливание [2, 3].

За последние несколько лет к этому списку не были добавлены какие-либо новые существенные факторы риска. Но различные исследования подтвердили предыдущие наблюдения. Так, канадские ученые выявили, что

P.V. Shumilov

The Russian State Medical University of Russia's Healthcare Agency, Moscow

Pending issues of pathogenesis in children's inflammatory intestinal diseases. The role of intestinal parietal microflora

Inflammatory intestinal diseases are among the critical issues in modern pediatrics. The article discusses the specific nature of genetic predisposition and immune mechanisms of this pathology, as well as the impact of intestinal microflora on the development and evolution of inflammatory intestinal diseases in children. It outlines current views on pathogenesis of Crohn's disease and non-specific ulcerative colitis. It describes in detail the local immune system functioning mechanism of the digestive tract system and functions of its individual components. It explains the phenomenon of food tolerance. It demonstrates the results of modern research and further problem study prospects.

Key words: inflammatory intestinal diseases, non-specific ulcerative colitis, Crohn's disease, pathogenesis, intestinal microflora, children.

дети первого полугодия жизни, перенесшие кишечную инфекцию в возрасте 5–10 месяцев, имели риск развития БК [4]. Эти результаты были подтверждены масштабным исследованием, проведенным в Великобритании среди взрослого населения, в котором отмечалось повышение риска развития ВЗК среди людей, перенесших острые гастроэнтериты [2].

В многочисленных исследованиях показана важная роль генетических факторов в предрасположенности к развитию ВЗК. Риск развития воспалительного заболевания кишечника увеличивается в 4–20 раз при первой линии родства по сравнению с общей популяцией. При этом абсолютный риск среди родственников первой линии составляет около 7%. Значительно выше конкордантность болезни у монозиготных близнецов в отличие от дизиготных, особенно при БК [5].

В последние годы появились доказательства, что ответственным за предрасположенность к БК является ген NOD2, расположенный на длинном плече 16-й хромосомы в пределах локуса IBD1. Позже название гена NOD2 было изменено на CARD15, поэтому в настоящее время в литературе встречается аббревиатура NOD2/CARD15. Белок NOD2 способен распознавать компоненты клеточной стенки бактерий и активировать сигнальный провоспалительный каскад и продукцию цитокинов [6].

Доказано, что иммунный ответ слизистой оболочки пищеварительного тракта обусловлен распознаванием микробных компонентов, известных как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) специфическими паттерн-распознающими рецепторами (PRR) [6, 7]. К PAMPs относятся липополисахариды (ЛПС), капсульные полисахариды (Зимозан), тейхоевые кислоты, пептидогликаны, липопротеины, липиды, поверхностные белки (флагеллины), одноцепочечные молекулы ДНК, неметилованные CpG повторы. PRR идентифицированы на антиген-презентирующих клетках (интестинальные эпителиальные клетки (IEC), клетки Панета, макрофаги, дендритные клетки и моноциты). Двумя главными системами паттерн-распознающих рецепторов, способных распознавать патогенные и непатогенные бактерии, являются семейство Toll-подобных рецепторов (TLR) и молекулы NOD. Изучено несколько путей передачи сигнала, индуцированных этими рецепторами и описаны ответы эффекторов. Белки TLR и NOD в кишечнике играют ключевую роль во взаимодействии бактерий и организма-хозяина. В исследовании у мышей с дефектными TLR отмечались замедленная пролиферация энтероцитов и сниженный уровень факторов-цитопротекторов [8].

К компонентам иммунной системы ЖКТ также относят мукозный слой (муцин), покрывающий эпителиальные клетки. Секреты бокаловидных клеток — слизистые гликопротеиды и интестинальный трилистный фактор (ITF, intestinal trefoil factor) образуют слизистый гель, который служит серьезной преградой для микроорганизмов. Антимикробные пептиды и протеины, секретируемые клетками Панета, также представлены в муцине. Клетки Панета имеют большое значение в иммунной защите слизистой оболочки кишки. Это специализированные эпителиальные клетки, расположенные в основании мелких интестинальных крипт, контролирующие просвет кишечника. Клетки Панета способствуют защите организма и поддержанию гастроинтестинального барьера посредством секреции в просвет кишечника ряда антибактериальных белков (дефенсинов, лизоцима и секреторной фосфолипазы A2) [9], которые защищают близлежащие клетки и контролируют плотность микроорганизмов. В норме эти клетки присутствуют только в тонкой кишке, но при ВЗК могут обнаруживаться в толстой кишке как результат

индукции стволовых клеток толстой кишки для повышения противомикробной защиты пораженного органа [10].

Кишечный эпителий выполняет барьерную функцию с одновременным обеспечением поступления в организм нутриентов, воды и электролитов. Селективность кишечного барьера, ограничивающая поступление в организм бактерий и их продуктов, например липополисахаридов (ЛПС), обусловлена регулируемым взаимодействием эпителиоцитов с образованием «плотных контактов». «Плотность» эпителия влияет на проницаемость кишечной стенки, которая регулируется секрецией трансформирующего фактора роста β (TGF β) субэпителиальными миофибробластами. В свою очередь секреция воспалительных цитокинов (интерферона γ (IFN γ) и фактора некроза опухоли α (TNF α)) увеличивает проницаемость эпителия, обеспечивая доступ различным бактериальным продуктам. Повышение кишечной проницаемости у больных с ВЗК может быть обусловлено как повышенной секрецией IFN γ и TNF α Т клетками и макрофагами собственной пластинки, так и прямым повреждением эпителия [11]. Важность плотных эпителиальных контактов в поддержании функции эпителиального барьера и слизистого гомеостаза была продемонстрирована у генетически измененных линий лабораторных грызунов, у которых разрушение этих межклеточных комплексов путем инактивации гена адгезивных молекул вызывало кишечное воспаление, напоминающее БК [12].

Местная иммунная интестинальная система представлена лимфоидной тканью кишечника (GALT, gut-associated lymphoid tissue), которая включает различные клетки или скопления клеток, расположенных как в эпителии, собственной пластинке слизистой оболочки, так и в подслизистом слое. Необходимо отметить, что суммарное количество зрелых праймированных антителопродуцирующих В-клеток в собственной пластинке превышает их содержание в других органах и тканях иммунной системы, таких как красный костный мозг, селезенка и лимфатические узлы. Имунокомпетентные клетки, обладающие различной функциональной активностью, располагаются или диффузно в толще слизистой оболочки или в виде скоплений — солитарных лимфоидных фолликулов. Присутствие лимфоидных фолликулов, объединенных в крупные кластеры (пейеровы бляшки), является характерным признаком GALT тонкой кишки. Лимфоидные образования толстой кишки преимущественно представлены солитарными фолликулами.

Эффективность работы GALT-системы зависит от заселения кишечника индигенной микрофлорой. М-клетки, которые расположены в слизистой оболочке кишечника, путем эндоцитоза осуществляют доставку микробных антигенов из просвета кишечника в лимфоидную ткань с последующей презентацией этого антигена лимфоцитам. После презентации антигенов Т-хелперам и макрофагам происходит трансформация Th0 клеток в Th1 или в Th2. Трансформация в Th1 сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL) 1, 2, 6, 8, 12, TNF α и IFN γ , активацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций и синтезом IgA. Все эти реакции направлены на элиминацию антигена. Дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов: IL 4, IL 10, IL 13, IL 17, трансформирующего фактора роста β (TGF β) [13, 14]. Данный механизм осуществляет контролируемое противостояние чужеродному для организма антигенному материалу и одновременное сосуществование с собственной микрофлорой.

Цитокиновая продукция Th1 и Th2 клеток взаимно ингибирует дифференцировку и эффекторные функции друг друга. Изменения числа или функций любого типа клеток,

особенно местное высвобождение растворимых медиаторов, может привести к «неконтролируемому воспалению», повреждающему ткани.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что иммунопатогенез БК и НЯК отличаются между собой уровнем дифференцировки и активации Т-клеточного звена иммунитета, однако точные механизмы этого процесса до сих пор не известны. При обоих заболеваниях идет активация Т-клеток, но патологические Т-клетки при БК преимущественно продуцируют $IFN\ \gamma$, $TNF\ \alpha$ и $IL\ 23$, в то время как при НЯК отмечается гиперпродукция $IL\ 5$ и $IL\ 13$ [15].

Следует подчеркнуть, что механизмам иммунорегуляции принадлежит ключевая роль в формировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поддержании оптимального баланса при взаимодействии с микрофлорой. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о значимости дисрегуляции иммунного ответа к эндогенным бактериям желудочно-кишечного тракта.

Известно, что нормальная слизистая оболочка кишечника человека представляет собой механический и функциональный барьер, который контактирует с огромным количеством бактерий, вирусов и антигенов пищи. Такая массивная антигенная стимуляция приводит к выраженной инфильтрации мононуклеарными клетками нормальной слизистой оболочки, то есть к состоянию локальной иммунореактивности [16].

Первая линия иммунной защиты направлена на недопущение проникновения антигенов в слизистую оболочку и элиминацию чужеродных антигенов с последующей активацией антиген-специфического иммунного ответа. Но даже в физиологических условиях незначительная, но иммунологически важная часть антигенов обходит этот защитный барьер. Следовательно, иммунная система кишечника должна уметь распознать непатогенные антигены от потенциально опасных антигенов и микроорганизмов. В норме встреча иммунной системы с антигенами пищи не сопровождается иммунным ответом. Этот феномен обозначен, как пищевая толерантность [17].

Антигены индигенной (облигатной) микрофлоры в большей или меньшей степени можно рассматривать как аутоантигены. Поэтому организму необходимо предотвращать развитие иммунного ответа к этим антигенам, так же как и к собственным аутоантигенам. Однако установить точно, лежит ли дефект пищевой толерантности в основе патогенеза ВЗК, представляется сложным, так как исследований у пациентов с ВЗК до манифестации у них болезни не проводилось. Следовательно, нарушение пищевой толерантности может быть вторично, в связи с хроническим воспалением в кишечнике.

Таким образом, одним из наиболее важных и перспективных исследовательских направлений является изучение пристеночной микрофлоры при ВЗК и выяснение ее роли в развитии воспаления.

Известно, что площадь поверхности слизистой оболочки кишечника, контактирующей с микроорганизмами, составляет более $300\ m^2$, а биомасса микроорганизмов, заселяющих пищеварительный тракт взрослого человека, составляет 2,5–3 кг и включает до 450–500 различных видов бактерий [18].

Научные достижения и клинические наблюдения в изучении микрофлоры убедительно свидетельствуют, что микробиоценоз хозяина является его интегральной частью, своеобразным экстракорпоральным органом, играющим важную роль в физиологии человека и животных. Связь с хозяином настолько специфична, что любое изменение в балансе между микрофлорой и организмом может привести к болезни.

Установлено, что нормальная микрофлора кишечника выполняет несколько чрезвычайно важных для организма функций. Одна из них связана с формированием колонизационной резистентности в кишечнике, предотвращающей его заселение экзогенными микроорганизмами и их избыточное размножение. Это, в конечном итоге, обеспечивает устойчивость человека к инфекциям, вызываемым различными патогенными микроорганизмами [19]. Представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта обеспечивают защиту от экзогенных инфекционных агентов за счет синтеза различных веществ, подавляющих рост и размножение патогенов, а также при помощи успешной конкуренции с ними за места прикрепления на поверхности слизистой оболочки кишечника и источники питания. Другой механизм обеспечения колонизационной резистентности представителей нормальной микрофлоры кишечника связан с их способностью вызывать значимую неспецифическую стимуляцию гуморального и клеточного иммунитета [20]. В результате многочисленных исследований на животных, выращенных в стерильных условиях — гнотобионтах, было выявлено, что постоянное стимулирование иммунной системы кишечника нормальной микрофлорой крайне важно для созревания и нормального функционирования иммунитета, а также для формирования иммунной толерантности к антигенам индигенной микрофлоры и пищи. В условиях гнотобиологической изоляции у безмикробных животных отмечалось низкое количество пейеровых бляшек и более чем 10-кратное снижение числа В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Так же у этих животных было снижено количество гранулоцитов, а имеющиеся клетки были не способны к фагоцитозу. Лимфоидные структуры организма оставались рудиментарными, была нарушена или снижена реакция гиперчувствительности замедленного типа Т-клеток [21]. Но после трансплантации стерильным животным представителей нормальной кишечной микрофлоры (лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков) у них происходило развитие иммунных структур GALT. Таким образом, иммунная система кишечника созревает в результате взаимодействия с кишечной микрофлорой. Микрофлора кишечника обладает высокой метаболической активностью. Одну из важнейших функций кишечной микробиоты представляет синтез короткоцепочечных жирных кислот: уксусная, пропионовая, масляная, валериановая, капроновая кислоты и их изомеры. Эти вещества играют особую роль как в регуляции кишечного микробиоценоза, так и в поддержании гомеостаза организма. Распад короткоцепочечных жирных кислот обеспечивает кишечный эпителий дополнительной автономной энергией и является важным фактором регуляции пролиферации и дифференцировки клеток толстой кишки. В результате усиления энергетических процессов в кишечном эпителии усиливается всасывание некоторых ионов, например, кальция, магния, железа.

Нормальная микрофлора кишечника подразделяется на индигенную (облигатную) и факультативную (транзиторную). К индигенной относятся микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры и играющие важную роль в метаболизме организма-хозяина и защите его от возбудителей инфекций. Представители факультативной микрофлоры часто встречаются у здоровых людей, но состав их непостоянен. Возможны межвидовые замещения. Микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре кишечника, колонизируют как просвет кишечного тракта, так и поверхность слизистой оболочки кишки, формируя при этом пристеночную (мукозную) и полостную микрофлору [22].

Нормальная микрофлора кишечника на 92–95% состоит из строго анаэробных видов, а все аэробы и факультативные анаэробы составляют 1–5%. Количественные соотношения между различными микробными популяциями характеризуются определенной стабильностью.

В пищеварительном тракте существует проксимально-дистальный градиент бактерий в просвете кишечника со сменой аэробов или микроаэрофилов на анаэробы. Если в проксимальных отделах тонкой кишки у здоровых людей обычно число микроорганизмов колеблется в пределах 103–105 КОЕ/г кишечного содержимого, то в просвете дистального отдела толстой кишки их число резко увеличивается, достигая 1012–1013 КОЕ/г исследуемого материала [23].

В клинических исследованиях у больных с ВЗК интестинальная микрофлора претерпевает изменения. Отмечается высокая сосредоточенность бактерий в мукозном слое как в воспаленных, так и невоспаленных участках кишки [24], что обусловлено воздействием триггеров окружающей среды (транзиторные инфекции или токсические продукты) и/или генетически детерминированными дефектами. Повреждение тканей или изъязвление является результатом деструкции матрикса и гибели клеток, индуцированных продуктами активированных бактериями макрофагов, нейтрофилов, Т лимфоцитов, В клеток, мезенхимальных клеток и биохимических каскадов (комплемента, калликреин-кинина). Вторичное поражение изъязвленных тканей жизнеспособными бактериями способно поддерживать локальный воспалительный ответ и приводить к септическим осложнениям [25].

Поскольку слизистая оболочка кишечника находится в тесном контакте с высокой концентрацией просветной микрофлоры, то многие микробные патогены могут быть этиологическим фактором ВЗК. Долгое время этиологическим возбудителем БК считалась *Mycobacterium avium*, подвид *paratuberculosis* (MAP), в связи со сходством гранулематозного илеоколита с туберкулезом кишечника. Многие исследователи сообщали о повышенном выделении MAP из биоптатов кишки у пациентов с БК. Но в контролируемых клинических исследованиях назначение противотуберкулезной терапии (кларитромицин, рифабутин, клофазамин) в течение 2-х лет у пациентов с БК не подтвердило эффективность данной терапии [26]. Одним из аргументов против персистирующей MAP-инфекции, как причины БК, является также полученный клинический опыт по применению антител к TNF α . Терапевтическая блокада TNF α существенно снижает резистентность организма к инфекции, вызванной микобактериями, но это не приводит к диссеминации MAP у больных с ВЗК [27]. Вероятно, MAP не является возбудителем болезни Крона, а лишь избирательно колонизирует на изъязвленную слизистую оболочку кишки у пациентов с БК.

В качестве потенциального патогена ВЗК был изучен адгезивно-инвазивный штамм *E. coli* (AIEC), который был обнаружен в аномально большом количестве в мукозной оболочке подвздошной кишки, брыжеечных лимфатических узлах у пациентов с БК. Однако, этот патоген также был выявлен и при биопсии подвздошной кишки в контрольной группе. По разным литературным данным, высокие титры антител к внешнему мембранному белку С (Omp-C) *E. coli* были выявлены у 37–55% пациентов с БК и в 5% случаев в контрольной группе [28]. Исходя из выше сказанного, остается неясным, является ли адгезивно-инвазивный штамм *E. coli* непосредственной причиной БК, или он внедряется уже в поврежденную слизистую оболочку.

В качестве инфекционного агента также изучались: *Mycobacterium kansasii*, *Diplostreptococcus spp.*, вирус

кори, *Lysteria monocytogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *Chlamydia spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas maltophilia* и *Helicobacter hepaticus* [29, 30]. Длительный поиск не выявил специфического инфекционного агента, однако уже накоплено достаточно доказательств о роли комменсальной (не вызывающей болезней) микрофлоры и ее продуктов в качестве триггеров ВЗК. В многочисленных исследованиях на экспериментальных моделях ВЗК у животных было выявлено, что в стерильных условиях симптомы воспаления у них носят слабовыраженный характер [31–34], а типичные проявления экспериментального колита проявляются только после экспозиции обычным микробным сообществом [31]. Аналогичные данные были получены у людей с ВЗК: при пассаже фекальных масс по кишечнику усиливается воспаление вовлеченных тканей [35, 36]. Так, у 95% пациентов с болезнью Крона с локализацией в толстой кишке отмечается клиническое улучшение после хирургического отвода пассажа кала через илеостому. Восстановление пассажа кала по кишечнику приводило к рецидиву заболевания.

Результаты современных исследований композиционных изменений микрофлоры желудочно-кишечного тракта у пациентов с ВЗК противоречивы. Это обусловлено тем, что традиционные методы выделения микроорганизмов в культуре дают неполную картину состава микрофлоры кишечника вследствие того, что одни виды бактерий, обитающих в ЖКТ, лучше поддаются культивированию, чем другие. В результате искажается состав кишечной микрофлоры, что приводит к недооценке роли отдельных микроорганизмов и целых бактериальных групп у здоровых детей и при патологических процессах. Также в большинстве исследований изучалась преимущественно фекальная микрофлора, которая по составу существенно отличается от микрофлоры слизистой оболочки ЖКТ [37]. Доминирующая часть пристеночной микрофлоры, в которой в значительной степени преобладают некультивируемые анаэробы, остается мало изученной.

В настоящее время для изучения микрофлоры стали использовать современные молекулярные методы, такие как гибридизация РНК и ДНК, полимеразную цепную реакцию (в том числе количественную) в режиме реального времени. Данные методы обладают высокой специфичностью, универсальностью, скоростью, возможностью диагностики хронических и латентных инфекций и прямым определением возбудителя. В настоящее время описано большое количество праймеров, специфичных в отношении 16s рРНК различных таксономических групп бактерий, что позволяет с помощью амплификации и идентификации выявить большую часть бактериальных флотипов микробного сообщества [38–40].

Анализ результатов исследования микрофлоры молекулярными методами также неоднозначен. Возможно, причиной является отсутствие нормативов биоценоза и единых методологических подходов: изучение в качестве источника микробов различных материалов (фекалии, слизистая оболочка кишки), взятие биоптатов из разных отделов ЖКТ, отсутствие единого подхода к терапии.

Несмотря на то, что для детей, страдающих ВЗК, характерно непрерывное или часто рецидивирующее течение, более обширные и тяжелые поражения, высокая частота внекишечных проявлений, задержка полового развития [41], нами не было найдено работ по исследованию пристеночной микрофлоры у данной группы пациентов. Изучение микрофлоры кишечника у детей, страдающих ВЗК, имеет крайне важное значение и потому, что примерно у 1/3 пациентов манифестация ВЗК происходит до достижения 18 лет [42].

Этиология ВЗК до настоящего времени остается неизвестной. С современных позиций патогенез данной патологии рассматривают как генетически детерминированную дисрегуляцию иммунной системы хозяина на патоген-ассоциированные молекулы, в том числе индигенную микрофлору кишечника и антигены пищи. Механизмы этой иммунной дисрегуляции многогранны и включают нарушения, как приобретенного (нарушение дифференцировки, регуляции и активности Т клеток и т.д.), так и врожденного (дефекты рецепторного аппара-

та, функций регуляторных клеток, нарушение продукции медиаторов воспаления и т.д.) иммунитета. Изучение этих сложных механизмов в комплексе с оценкой особенностей состава индигенной пристеночной микрофлоры кишечника, особенно у детей с ВЗК, позволяет пролить свет на возможные причины развития системных иммуновоспалительных и аутоиммунных болезней, в том числе БК и НЯК. Это может стать основой для разработки новых диагностических подходов и безопасных методов лечения пациентов с данной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Packey C.D., Sartor R.B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases // *Journal of Internal Medicine*. — 2008; 263: 597–606.
2. Scaldaferri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis // *Journal of Digestive Diseases*. — 2007; 8: 171–178.
3. Baird E., Harmon D.L., Curtis A.M. et al. Association of NOD2 with Crohn's disease in a homogenous Irish population // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2003; 11: 237–244.
4. Aranda R., Sydora B.C., McAllister P.L. et al. Analysis of intestinal lymphocytes in mouse colitis mediated by transfer of CD4+, CD45RBhigh T cells to SCID recipients // *J. Immunol.* — 1997; 158: 3464–3473.
5. Daniel K., Podolsky M.D. Inflammatory bowel disease // *N. Engl. J. Med.* — 2002; 347: 417–429.
6. Inohara N., Chamaillard M. et al. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease // *Annu Rev. Biochem.* — 2005; 74: 355–383.
7. Abreu M.T., Fukata M., Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease // *J. Immunol.* — 2005; 174: 4453–4460.
8. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell*. — 2004; 118: 229–241.
9. Elphick D.A., Mahida Y.R. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease // *Gut*. — 2005; 54: 1802–1809.
10. Kamal M., Wakelin D., Ouellete A.J. et al. Mucosal T-cells regulate Paneth and intermediate cell numbers in the small intestine of *Trichinella spiralis*-infected mice // *Clin. Exp. Immunol.* — 2001; 126 (1): 117–125.
11. Mahida Y.R. Mechanisms of host protection and inflammation in the gastrointestinal tract // *J.R. Coll. Phys. L.* — 1997; 31 (5): 493–497.
12. Hermiston M.L., Gordon J.I. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin // *Science*. — 1995; 270: 1203–1207.
13. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб., 1992. — 255 с.
14. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // *Цитокины и воспаление*. — 2002; 1: 3–8.
15. Huijbregtse I.L., Lent A.U., Deventer S.J. Immunopathogenesis of IBD: insufficient suppressor function in the gut? // *Gut*. — 2007; 56: 584–592.
16. Sartor R.B. Intestinal microflora in human and experimental inflammatory bowel disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2001; 17: 324–330.
17. Spiekermann G.M., Walker W.A. Oral tolerance and its role in clinical disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001; 32: 237–255.
18. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника. — М.: Медицина, 1984. — 143 с.
19. Waaij D. Colonization pattern of the digestive tract by potentially pathogenic microorganisms: Colonization controlling mechanisms and consequences for antibiotic treatment // *Infection*. — 1983; 11: 90–92.
20. Elmer G.W., Farland L.W., Surawicz C.M. Biotherapeutic Agents and Infection Diseases // *Human Press*. — 1999: 316.
21. MacDonald T.T., Carter P.B. Requirement for a bacterial flora before mice generate cells capable of mediating the delayed hypersensitivity reaction to sheep red blood cells // *J. Immunol.* — 1979; 122: 2624–2629.
22. Ефимов Б.А. Микроэкология кишечника человека, коррекция микрофлоры при дисбиотических состояниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2004. — 48 с.
23. Stephen A., Cummings G. The microbial contribution to human fecal mass // *J. Med. Microbiol.* — 1980; 13: 45–51.
24. Swidsinski A., Weber J., Loening-Baucke V. et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease // *J. Clin. Microbiol.* — 2005; 7: 3380–3389.
25. Meddings J.B. Intestinal permeability in Crohn's disease // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 1997; 1: 47–53.
26. Selby W., Pavli P., Crotty B. et al. Two year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease // *Gastroenterology*. — 2007; 132: 2313–2319.
27. Shanahan F., O'Mahony J. The mycobacteria story in Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005; 100: 1537–1538.
28. Tabaqchali S., O'Donoghue D.P., Bettelheim K.A. *Escherichia coli* antibodies in patients with inflammatory bowel disease // *Gut*. — 1978; 19: 108–113.
29. Liu Y., Kruiningen, H.J., West A.B. et al. Immunocytochemical evidence of *Listeria*, *Escherichia coli*, and *Streptococcus* antigens in Crohn's disease // *Gastroenterology*. — 1995; 108: 1396–1404.
30. Franklin C.L., Riley L.K., Livingston R.S. et al. Enteric lesions in SCID mice infected with '*Helicobacter typhlonicus*,' a novel urease-negative *Helicobacter* species // *Lab. Anim. Science*. — 1999; 49: 496–505.
31. Rath H.C., Herfarth H.H., Ikeda J.S. et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27 human beta2 microglobulin transgenic rats // *J. Clin. Invest.* — 1996; 98: 945–953.
32. Rennick D.M., Fort M.M. Lessons From Genetically Engineered Animal Models: XII. IL-10-deficient (IL-10-/-) mice and intestinal inflammation // *Am. J. Physiol. Gastrointest.* — 2002; 278: 829–833.
33. Taurog J.D., Maika S.D., Simmons W.A. et al. Susceptibility to inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rat lines correlates with the level of B27 expression // *J. Immunol.* — 1993; 150: 4168–4178.
34. Taurog J.D., Richardson J.A., Croft J.T. et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats // *J. Exp. Med.* — 1994; 180: 2359–2364.
35. Harper P.H., Lee E.C., Kettlewell M.G. et al. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis // *Gut*. — 1985; 26: 279–284.
36. Rutgeerts P.K., Goboos M. et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum // *Lancet*. — 1991; 338: 771–774.
37. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. — 2005; 308: 1635–1638.
38. Matsuki T., Watanabe K., Fujimoto L. et al. Development of 16S rRNA-gene-targeted group-specific primers for the detection and identification of predominant bacteria in human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2002; 68: 5445–5451.
39. Matsuki T., Watanabe K., Fujimoto L. et al. Use of 16S rRNA gene-targeted group-specific primers for real-time PCR analysis of predominant bacteria in human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2004; 70: 7220–7228.
40. Miyamoto Y., Watanabe K., Tanaka R. et al. Distribution analysis of six predominant *Bacteroides* species in normal human feces using 16S rDNA-targeted species-specific primers // *Microb. Ecol. Health Dis.* — 2002; 14: 133–136.
41. Nicholas D.B., Otley A., Smith C. Challenges and strategies of children and adolescents with inflammatory bowel disease: a qualitative examination // *Health Qual Outcomes*. — 2007; 25 (5): 28.
42. Langholz E., Munkholm P., Krasilnikoff P.A. et al. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997; 32 (2): 139–147.



Детские молочные смеси Similac

от фармацевтической компании Abbott



ДОКАЗАНО
НАУКОЙ

ПОЛНОЦЕННОЕ РАЗВИТИЕ



Без пальмового масла



Similac содержит питательные вещества, необходимые для:

- ★ **Развития иммунитета**
Нуклеотиды, пребиотики галактоолигосахариды, подобные содержащимся в грудном молоке
- ★ **Комфортного пищеварения**
Пребиотики галактоолигосахариды, уникальная смесь жиров **без пальмового масла**
- ★ **Развития головного мозга и зрения**
ARA и DHA, таурин, холин, цинк и железо
- ★ **Здорового роста**
Уникальная смесь жиров **без пальмового масла**, витамины, кальций и другие минералы

И.М. Косенко

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Здоровье детей — нужна ли коррекция питания?

Контактная информация:

Косенко Ирина Максимовна, кандидат медицинских наук, доцент курса клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** (812) 542-70-56

Статья поступила: 19.03.2010 г., **принята к печати:** 14.09.2010 г.

Дети дошкольного и школьного возраста представляют собой группу повышенного риска для развития витаминно-минерального дефицита в организме вследствие недостаточности питания. Применение пищевых добавок, содержащих дефицитные нутриенты, — разумное решение проблемы для детей, получающих с едой недостаточное количество питательных веществ. Автором подробно рассматривается роль рационального питания. В статье представлена физиологическая роль витаминов, минералов, полиненасыщенных жирных кислот и пребиотиков. Подробно освещены основные причины и последствия их дефицита в питании. Показана необходимость проведения профилактики недостаточности микронутриентов с использованием витаминных комплексов.

Ключевые слова: дети, здоровье, витамины, минералы, полиненасыщенные жирные кислоты, пребиотики.

60

Как известно, «здоровье — это не только отсутствие болезней и физических дефектов, но и состояние полного физического, духовного и социального благополучия». В возрасте от 7 до 17 лет отмечается наиболее значимое ухудшение состояния здоровья детей. Так, за последние 10 лет распространенность функциональных отклонений среди учащихся младших классов повысилась на 85%, хронических болезней — на 84%, среди учащихся старших классов — на 74 и 40%, соответственно. В структуре хронической патологии ведущее место занимают болезни костно-мышечной системы (24%), органов пищеварения (23%), нервной системы и психической сферы (20%) [1].

Несмотря на значительный прогресс в области гастроэнтерологии, сохраняется неуклонный рост частоты встречаемости патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как среди взрослого населения, так и среди детей. Актуальной проблемой современной детской гастроэнтерологии является патология толстой кишки, на фоне которой вторично возникают стойкие и выраженные, трудно корректируемые изменения в составе микрофлоры кишечника [2, 3].

В последние годы неуклонно растет удельный вес нейрорпсихологических расстройств у детей, достигший к настоящему времени 30–56%. Связано это, в первую очередь, с психоэмоциональными и интеллектуальными нагрузками при ограниченных адаптационно-компенсаторных возможностях организма современных детей. Среди психоневрологических расстройств клинически доминируют три основных синдрома: дефицита внимания с гиперактивностью; психовегетативного и астеноневротического. Указанные синдромы выражены в различной степени и часто сочетаются [4, 5].

Сохраняется неблагополучие репродуктивного здоровья подрастающего поколения. Более чем у 30% юношей и девушек выявляется задержка полового созревания [1]. Задача современной медицины — профилактика, своевременное выявление и адекватная коррекция расстройств здоровья у детей.

Одним из важнейших условий поддержания здоровья, обеспечения оптимальных темпов физического и нервно-психического развития, адекватной адаптации к окружающей среде, устойчивости к действию инфекций

I.M. Kosenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Health of children — a need to adjust nutrition?

Pre-school and school-age children are prone to suffer from malnutrition and are an increased risk group. Using nutritional supplements that contain deficient nutrients is an intelligent solution for children who receive insufficient amount of nutritious substances with food. The author takes a detailed look at the role of rational nutrition. The article illustrates the physiological role of vitamins, minerals, polyunsaturated fatty acids and prebiotics. It details key reasons and consequences of their deficiency in nutrition. It demonstrates the need to prevent deficiency of micronutrients by using vitamin complexes.

Key words: children, health, vitamins, minerals, polyunsaturated fatty acids, prebiotics.

и других неблагоприятных факторов является рациональное (здоровое, сбалансированное, правильное) питание. Недостаточное содержание питательных веществ в пище ребенка приводит к высокой заболеваемости, отставанию в физическом и психическом развитии. Последствия таких состояний непоправимы, последующая нормализация нутриентной обеспеченности лишь частично восстанавливает утраченные функции. Поэтому актуальным является раннее выявление и предупреждение недостаточности питания.

В последнее время в питании россиян произошли значительные изменения и, прежде всего, снизилось потребление микронутриентов. Так, по данным НИИ питания РАМН, дефицит витаминов наблюдается у 60–80% россиян во всех группах населения независимо от района проживания, уровня доходов и времени года. Эпидемиологические исследования в России показывают значительную распространенность дефицита микронутриентов у детей: витамина С (у 60–70% детей), витаминов А, В₁, В₂, β-каротина, железа, кальция (у 30–40%), йода (у 70–80% обследованных) и др. [6–8]. Распространенность полигиповитаминозов и в то же время высокая напряженность процессов обмена, вызванных интенсивным ростом, развитием и интеллектуальной деятельностью, служат причиной увеличения частоты алиментарно-зависимых заболеваний у детей в Российской Федерации (рис. 1) [8]. В структуре общей заболеваемости на них приходится около 10%. У детей первого года жизни алиментарно-зависимые болезни развиваются в 82,4% случаев. Эти заболевания (рахит, анемия, эндокринные болезни, патология ЖКТ) имеют единый этиопатогенез, общие факторы риска, закономерности метаболической эпидемиологии и, соответственно, профилактики. Эффект можно получить, воздействуя не на каждую болезнь из этой группы, а на все одновременно как на группу, причиной возникновения которой является нарушение баланса витаминов и микроэлементов в организме [9].

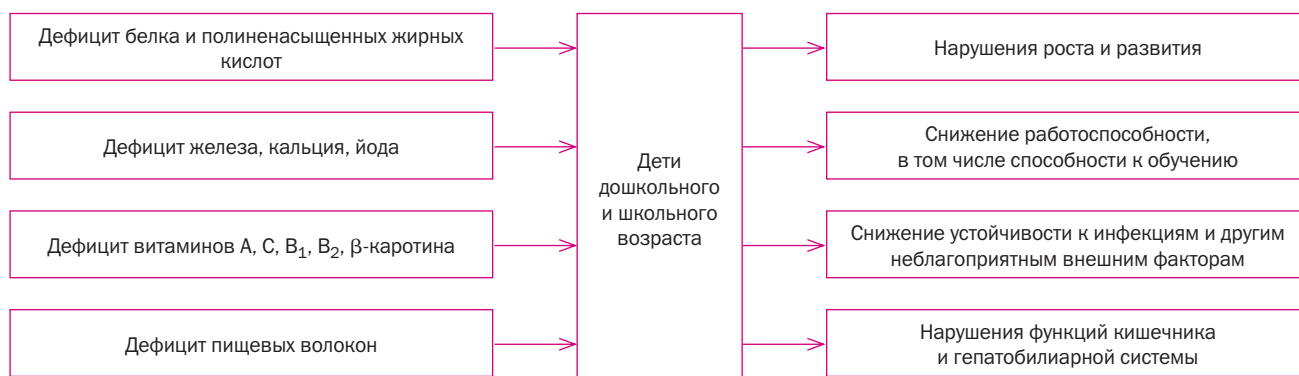
Известно, что витамины — незаменимые факторы питания органического происхождения. Организм человека не осуществляет синтез витаминов, за исключением небольшого количества никотиновой кислоты, а получает их человек непосредственно из растительной пищи или из продуктов животного происхождения, куда они попадают из растений. Витамины проявляют биологическую активность в малых количествах. Они не являются материалом для биосинтеза, но регулируют био-

химические и физиологические процессы в организме, активируют ферментативные реакции в качестве универсальных компонентов клеточного метаболизма. Водорастворимые витамины участвуют в энергетическом обмене (тиамин, рибофлавин); биосинтезе и превращении аминокислот (пиридоксин, цианокобаламин), жирных кислот (пантотеновая кислота); в образовании стероидов; в окислительно-восстановительных процессах. Жирорастворимые витамины обеспечивают процессы фоторецепции и образования эпителиальных тканей (ретинол), свертывания крови (филлохиноны), нормальное развитие эмбриона (токоферол) [10]. Выполнять свои специфические функции витамины и минеральные вещества могут только при нормальном течении их собственного обмена: усвоения в ЖКТ, поступления в ткани, метаболизма в активное или неактивное соединение, выведения из организма [11].

Причины развития дефицита витаминов очень разнообразны. Прежде всего — это алиментарная недостаточность (низкое содержание витаминов в рационе питания, их разрушение вследствие технологической переработки продуктов питания и неправильного хранения, наличие в продуктах витаминов в малоусвояемой форме, отсутствие по причине следования диетам или религиозным запретам, анорексии различного происхождения). Кроме того, возможны нарушения всасывания витаминов при заболеваниях внутренних органов (печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, тонкой кишки); при эндокринопатиях; нарушения усвоения витаминов при генетических дефектах ферментных систем или транспорта витаминов (при гипопротеинемии), метаболизма витаминов на фоне приема лекарств, экскреции витаминов (при нефропатии и др.). Возможен повышенный расход витаминов в период интенсивного роста, полового созревания, при лихорадке, физическом и психическом напряжении, повышении или понижении температуры воздуха, асфиксии, при проведении химиотерапии и др. Нередко причиной витаминной недостаточности у детей бывает дисбактериоз, особенно часто наблюдающийся при интенсивной антибактериальной терапии [12, 13]. Есть данные о том, что промышленное загрязнение окружающей среды ведет к снижению усвоения микронутриентов. Среди детей можно выделить следующие **группы риска** по развитию витаминodefицитных состояний [9]:

- дети и подростки в период интенсивного роста;
- дети, занимающиеся спортом (т.е. имеющие максимальные физические нагрузки);

Рис. 1. Наиболее распространенные в России формы дефицита пищевых веществ и нарушения в состоянии здоровья дошкольников и школьников [8]



- дети с острыми или хроническими болезнями (острые инфекционные заболевания вирусного или бактериального генеза; патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек и др.);
- дети, длительно принимающие некоторые лекарственные препараты (фенобарбитал, диуретики, слабительные и др.);
- вегетарианцы;
- дети с низким социально-экономическим уровнем жизни;
- дети, проживающие в экологически неблагоприятной обстановке.

При недостаточном поступлении витаминов организм сначала расходует имеющиеся резервы, а уже при их истощении начинают проявляться субклинические и клинические признаки витаминной недостаточности. В субклинической стадии происходит снижение концентрации витамина в плазме и моче, снижение концентрации в тканях и клетках, в стрессовых ситуациях проявляются функциональные дефекты. Клиническая стадия витаминной недостаточности проявляется симптомами дисфункций тканей и органов [9].

Для нормального развития растущего организма не менее велико значение адекватного поступления в организм минеральных веществ, часть из которых являются жизненно необходимыми. Это макроэлементы (кальций, фосфор, магний, калий, хлор, натрий) и микроэлементы (железо, медь, йод, селен и др.).

Главная особенность минерального обмена у детей состоит в том, что процессы поступления в организм минеральных веществ и их выведения не уравновешены между собой [14]. Для эффективного роста и развития ребенка требуется интенсивное поступление минералов в организм.

Риск для здоровья, связанный с недостаточным потреблением микронутриентов, вполне реален и серьезно угрожает здоровью детей и будущему человечества. Дефицит витаминов и минеральных веществ отрицательно влияет на соматический и иммунный статус ребенка, его психомоторное развитие, является фактором риска нарушений когнитивного развития детей [13].

Профилактический прием витаминных и витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамины и минеральные вещества в дозах, не превышающих суточную потребность, необходим практически каждому ребенку. Прием таких препаратов, безусловно, поможет ребенку сохранить здоровье, укрепить иммунитет, предотвратить развитие целого ряда патологических состояний и будет способствовать созданию благоприятных условий для полноценного роста и развития [15].

Витаминные и витаминно-минеральные комплексы для детей должны быть сбалансированными по основным ингредиентам, полностью соответствовать потребностям детского организма в том или ином периоде жизни, выпускаться в удобной для приема форме, не нарушать усвоения других компонентов питания, легко и точно дозироваться.

Примером таких препаратов являются разработанные специально для детей витаминные и витаминно-минеральные комплексы Пиковит (KRKA, Словения), позволяющие выбрать препарат с учетом возраста, потребностей детского организма и вкусовых предпочтений.

Эффективность и безопасность препаратов данной серии в педиатрической практике подтверждены клиническими исследованиями, результаты которых свидетельствуют о целесообразности назначения витаминно-минеральных

комплексов детям в периоды интенсивного роста и развития, при повышенных умственных и физических нагрузках, нерегулярном и однообразном питании, с целью защиты от негативного воздействия факторов внешней среды и для укрепления иммунитета. Кроме того, оправдано включение таких препаратов в схемы лечебных и реабилитационных мероприятий в период реконвалесценции после острых инфекций и в комплексной терапии хронических соматических заболеваний.

Витаминно-минеральные комплексы Пиковит (сироп и таблетки, покрытые оболочкой) рекомендованы Союзом педиатров России как в комплексной терапии острых и хронических заболеваний, так и с целью профилактики гиповитаминозов у детей.

Но только ли витамины и минеральные вещества являются жизненно необходимыми микронутриентами, без которых невозможна нормальная физиология организма человека?

Эссенциальными нутриентами, которые иногда называют витамином F, являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Хотя ПНЖК — разновидность жиров (то есть макронутриентов), их действие на организм проявляется в малых дозах, что более характерно для микронутриентов [16].

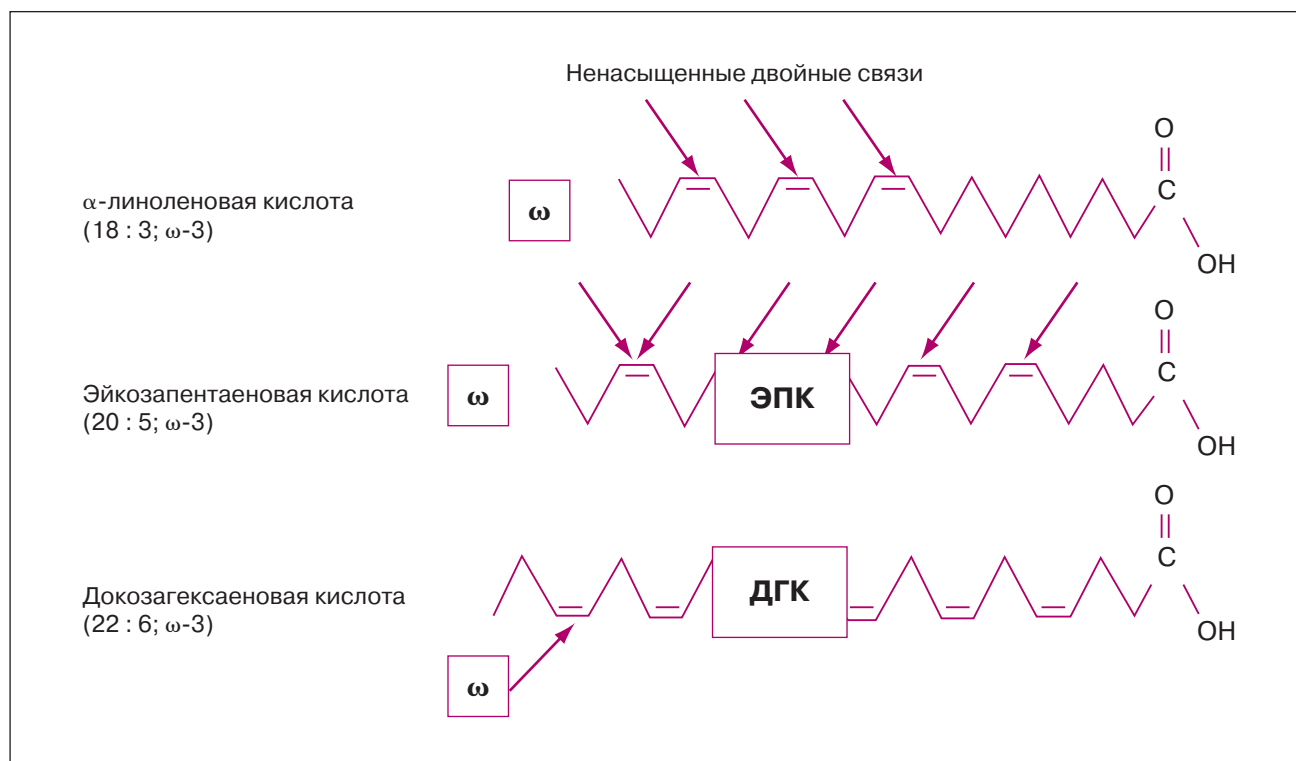
ПНЖК представляют собой длинные молекулы, «скелет» которых состоит из 18–22 атомов углерода. Большинство углеродных атомов соединено одиночной связью, но часть — двойными. Двойная связь может превращаться в одинарную, обеспечивая присоединение дополнительных атомов. Этот процесс называют «насыщением», а двойные связи, соответственно, «ненасыщенными». Организм использует способности ненасыщенных связей при синтезе важных регуляторных веществ. Ненасыщенные связи располагаются ближе к «концу» молекул полиненасыщенных жирных кислот. Для более краткого названия химиками договорились отсчитывать расстояние до ближайшей двойной связи не от первого, а от последнего атома углерода в молекуле. Традиционно атомы обозначаются буквами греческого алфавита, последняя из них — омега (ω).

Существует 4 класса полиненасыщенных жирных кислот: омега-3, омега-6, омега-7 и омега-9. Практический интерес для врача представляют два класса — омега-3 и омега-6. ПНЖК омега-3 типа, по сравнению с омега-6, длиннее и имеют большее количество двойных связей в молекуле. Ключевым представителем жирных кислот класса омега-6 является *арахидоновая кислота*. В группу омега-3 ПНЖК входят *α -линоленовая*, *эйкозапентаеновая* (ЭПК) и *докозагексаеновая* (ДГК) кислоты (рис. 2).

Обе категории ПНЖК принципиально важны для здоровья человека и участвуют в одних и тех же биохимических реакциях. Для баланса гормональных, обменных, клеточных и других процессов необходимо одновременное поступление в организм полиненасыщенных жирных кислот обоих типов. Новейшие исследования показывают, что наиболее полезный для здоровья эффект основных ПНЖК достигается посредством надлежащего баланса между омега-3 и омега-6 жирными кислотами.

В организме человека ПНЖК метаболизируются до важных сигнальных молекул — эйкозаноидов и докозаноидов. *Эйкозаноиды* — обширная группа биологически активных соединений, включающих простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены, которые осуществляют контроль над физиологическими системами организма, регулируя, главным образом, процессы воспаления, иммунного ответа и передачи сигнала

Рис. 2. Химический состав и структура основных представителей омега-3 полиненасыщенных жирных кислот



в нервной системе. Докозаноиды менее многочисленны, чем эйкозаноиды, обладают противовоспалительным и нейропротективным действием [16, 17]. Арахидоновая кислота (основной представитель класса омега-6 ПНЖК) в значительном количестве присутствует в фосфолипидах клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Свободная арахидоновая кислота быстро метаболизируется: происходит ряд химических реакций, известный под названием «каскад арахидоновой кислоты». Метаболизм идет двумя основными путями — циклооксигеназному и липоксигеназному. Первый приводит к образованию простагландинов и тромбоксана A_2 , второй — к образованию лейкотриенов [16].

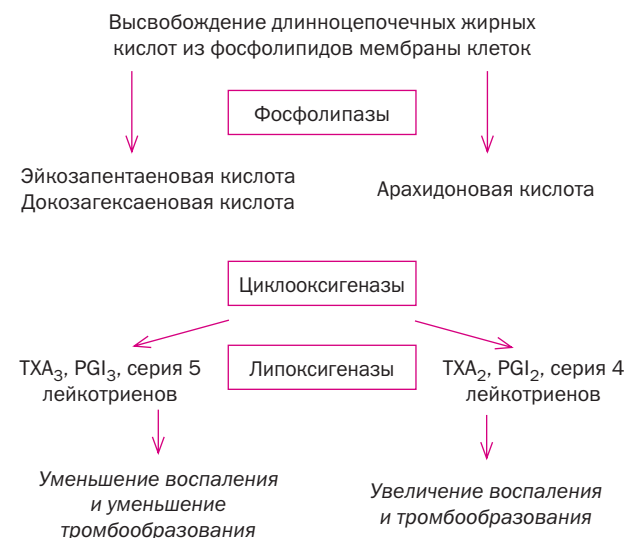
Арахидоновая кислота — это незаменимая кислота, метаболиты которой выполняют важные регуляторные функции, такие как поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов и остановка кровотечения при небольших травмах. Поэтому среди метаболитов арахидоновой кислоты преобладают вещества, обладающие бронхо- и вазоконстрикторными свойствами (простагландины F, лейкотриены 4 ряда), индукторы коагуляции (тромбоксаны).

ПНЖК омега-3 также трансформируются посредством описанного выше «каскада арахидоновой кислоты», но, в отличие от арахидоновой кислоты, производные ПНЖК омега-3 проявляют гораздо меньшее провоспалительное действие или даже противостоят провоспалительным эффектам арахидоновой кислоты через три параллельных механизма: вытеснение, конкурентное ингибирование и непосредственное противодействие [18]. Вытеснение арахидоновой кислоты с помощью омега-3 ПНЖК приводит к тому, что снижаются ее уровни в тканях. Конкурентное ингибирование (рис. 3) заключается в том, что омега-3 ПНЖК непосредственно взаимодействуют с ферментами каскада арахидоновой

кислоты (циклооксигеназой, липоксигеназой), снижая тем самым синтез всех провоспалительных эйкозаноидов. При непосредственном противодействии производные омега-3 ПНЖК стимулируют физиологические процессы, прямо противоположные процессам, стимулируемым производными арахидоновой кислоты. Таким образом, конкуренция между арахидоновой кислотой и омега-3 ПНЖК проявляется модификацией спектра простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов [19]:

- уменьшается продукция метаболитов простагландина E_2 ;

Рис. 3. Основное действие омега-3 ПНЖК — ингибирование каскада арахидоновой кислоты [16]



- снижается уровень тромбксана A_2 , мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов;
- уменьшается образование лейкотриена B_4 , индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов;
- повышается концентрация в плазме тромбксана A_3 , слабого вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов;
- повышается уровень содержания простаглицлина I_3 , что при отсутствии снижения простаглицлина I_2 приводит к увеличению концентрации общего простаглицлина (простаглицлины I_2 и I_3 являются активными вазодилататорами и подавляют агрегацию тромбоцитов);
- повышается концентрация лейкотриена B_5 , слабого противовоспалительного агента и фактора хемотаксиса [20].

То есть изменение соотношения омега-6/омега-3 приводит к изменению отношений концентраций различных лейкотриенов и простаглицлинов, вызывая тем самым различные физиологические эффекты, которые в большинстве своем противоположны.

Арахидоновая кислота поступает в организм частично с пищей (растительными маслами), частично синтезируется эндогенно, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека. При поступлении ЭПК и ДГК с пищей они частично замещают омега-6 ПНЖК в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов и других клеток. Если из рациона питания здорового человека полностью исключить арахидоновую кислоту, это приведет к отрицательным последствиям, поскольку метаболиты омега-3 ПНЖК не выполняют в полной мере те функции, которые выполняют метаболиты арахидоновой кислоты.

Однако, высвобождение арахидоновой кислоты из клеточной мембраны и последующий метаболизм происходит в ответ на самые разные факторы (стресс, гипоксия, катехоламины, коллаген, реакция антиген-антитело и др.), и при различных дисфункциях эта неспецифическая реакция трансформируется в патологическую. Гиперпродукция констрикторных факторов, активаторов тромбоагрегации уже приобретает клиническую значимость и требует коррекции. В то же время метаболиты омега-3 ПНЖК выполняют примерно те же функции, но они значительно менее активны, что позволяет компенсировать избыток провоспалительных реакций.

Омега-3 ПНЖК относят к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам. Они не синтезируются в организме человека, и крайне важно ежедневно получать их в достаточном количестве и сбалансированном составе. Эти нутриенты всасываются в тонком кишечнике, сначала попадают в печень, где включаются в состав различных липопротеинов, затем переносятся в периферическое депо липидов, хорошо проникая во все ткани. Фосфолипиды клеточных мембран заменяются липопротеиновыми фосфолипидами, после чего жирные кислоты могут становиться предшественниками различных эйкозаноидов. Большинство жирных кислот окисляется для обеспечения энергетических потребностей организма. Интерес к омега-3 ПНЖК резко возрос, когда в результате исследований датских ученых Н. Bang и J. Dyerberg [21] было установлено, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у жителей Гренландии объясняется, скорее всего, потреблением большого количества морских жиров с высоким содержанием омега-3 ПНЖК. Ученые обнаружили, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, определяется высокая концентрация эйкозапентаеновой

и докозагексаеновой кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой кислот.

Описаны различные эффекты омега-3 ПНЖК. Их хронический недостаток в питании является важным фактором, способствующим развитию атеросклероза и онкопатологии. *Гиполипидемическое действие* выражается в подавлении синтеза, улучшении клиренса и, следовательно, уменьшении содержания триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности; в повышении уровня липопротеидов высокой плотности и увеличении экскреции желчи [22].

Результаты исследований в разных странах позволили установить, что применение омега-3 ПНЖК предупреждает развитие, ограничивает рост и метастазирование рака молочной железы [23]. Кроме того, получены положительные результаты применения омега-3 ПНЖК в эксперименте и в клинических условиях при опухолях прямой кишки, предстательной железы [24] и другой онкологической патологии. Главными механизмами онкопрофилактического действия ПНЖК омега-3 типа является их способность конкурентно замещать ПНЖК омега-6 типа в мембранах клеток и метаболических путях, а также стимулировать иммунитет и нормализовать липидный обмен. Это делает возможным их использование для профилактики и терапии онкологических заболеваний. В то же время хронический дефицит ПНЖК омега-3 в питании повышает онкологический риск.

Было установлено, что омега-3 ПНЖК оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие; описан также умеренный гипотензивный эффект. *Антиагрегантное действие* основано на снижении выработки тромбксана A_2 тромбоцитами, повышении уровня тканевого активатора плазминогена, уменьшении вязкости и улучшении реологических свойств крови [25, 26]. *Противовоспалительное действие* обусловлено встраиванием в фосфолипидный слой клеточных мембран моноцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток, что сопровождается снижением выработки медиаторов воспаления, уменьшением адгезии лейкоцитов к эндотелиальной стенке [27]. Известно *антиаритмогенное действие* омега-3 ПНЖК, связанное с изменением трансмембранного тока ионов натрия и кальция, что сопровождается стабилизацией электрического потенциала мембраны [28]. Омега-3 ПНЖК способствуют укреплению иммунитета, оказывают положительное действие при хроническом пиелонефрите, в том числе с хронической почечной недостаточностью, при кожных болезнях и аллергии, патологии соединительной ткани (системной красной волчанке, псориазе, atopическом дерматите, красном плоском лишае и др.) [16, 29].

Омега-3 ПНЖК оказывают как прямое, так и непрямое действие на клетки иммунной системы, так как влияют:

- на липопротеиновый профиль сыворотки крови;
 - тип и концентрацию эйкозаноидов;
 - окислительный стресс (процесс повреждения клетки в результате окисления);
 - текучесть мембран и ядерные факторы транскрипции.
- Важнейшим является влияние омега-3 ПНЖК на деятельность мозга. Данные нутриенты входят в состав мембран клеток серого вещества мозга и обеспечивают быстрый приток энергии, что способствует передаче импульсов между нейронами. Доказано, что для нормальной функции головного мозга очень важно оптимальное потребление ДГК и ЭПК как в антенатальном периоде и в детском возрасте, так и в период зрелости.

Докозагексаеновая кислота необходима для развития мозга плода и новорожденного (рис. 4). Центральная нервная система особенно интенсивно развивается в третьем триместре беременности и в неонатальном периоде. Логично предположить, что состояние метаболизма ПНЖК в период беременности и лактации может воздействовать на развитие когнитивных способностей ребенка. Следует отметить, что среди омега-3 ПНЖК, найденных в составе головного мозга новорожденных, преобладает именно ДГК, а среди омега-6 ПНЖК — арахидоновая кислота. Но арахидоновая кислота встречается во многих пищевых продуктах, и ее дефицит наблюдается редко. В то же время ДГК в значительных количествах встречается только в определенных сортах рыбы. Поэтому восполнение необходимого количества ДГК с рационом питания затруднено, так что дефицит ДГК наблюдается гораздо чаще, чем дефицит арахидоновой кислоты [16].

ДГК и ЭПК играют положительную роль не только во время беременности, но и при последующем умственном развитии ребенка и функционировании ЦНС взрослого человека. ПНЖК омега-3 влияют на допаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую и ГАМК-ергическую нейротрансдукцию в специфических областях головного мозга [16, 30–32]. Доказано, что омега-3 ПНЖК необходимы не только для нормального развития и работы головного мозга, но и для правильного функционирования сетчатки. Эти ПНЖК, преимущественно ДГК, влияют на трансдукцию (передачу) сигналов; опосредуют содержание нейротрансмиттеров; способны модифицировать толщину клеточных мембран, микросреду, окружающую клеточные мембраны, текучесть клеточных мембран, взаимодействие между жирными кислотами и белками клеточных мембран. Кроме того, ДГК способна непосредственно влиять на функции рецепторов, может модулировать экспрессирование генов в развивающихся сетчатке глаза и тканях головного мозга. Своеобразным «бонусом» от омега-3 ПНЖК можно назвать тот факт, что люди, в чьем организме достаточное количество этих жирных кислот, не страдают от депрессии. Хорошее настроение для них — это норма. Достаточное содержание в пище ПНЖК омега-3 во многом определяет умственные способности ребенка, правильное развитие мелкой моторики и моторно-зрительной координации. Дефицит ПНЖК может приводить к диспраксии или синдрому дискоординации. При этом нарушается координированная работа мелких мышц, из-за чего дети испытывают трудности при письме, завязывании шнурков, застегивании пуговиц и т.д. Синдром дискоординации чаще всего сочетается с синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) и дислалией. Прогностически неблагоприятно сочетание синдрома дискоординации с СДВГ, так как проблемы с обучением, социальной и психологической адаптацией переходят в подростковый и взрослый периоды жизни [33]. Детям с большими интеллектуальными нагрузками рекомендуется потребление адекватных количеств ПНЖК для поддержания способностей.

Клиническими и популяционными исследованиями показано, что достаточное обеспечение растущего организма омега-3 обеспечивает хорошую усвояемость учебного материала школьных программ, снижает риск развития острых респираторных инфекций, развитие близорукости [31, 34].

Таким образом, сохранение здоровья и жизни немислимо без омега-3 жирных кислот. Они являются важными компонентами питания детей. При дефиците омега-3 жир-

Рис. 4. Наиболее важные периоды развития ребенка, когда он нуждается в ДГК [16]



ных кислот эффекты их омега-6-«оппонентов» переходят все разумные границы, что грозит появлением большого числа недугов и даже тяжелых заболеваний. Оптимальное потребление ДГК и ЭПК — основа для обеспечения нормального функционирования головного мозга, зрения и иммунной системы.

Основные пищевые источники полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа — рыба (прежде всего холодноводная — сардины, тунец, форель, лосось, шпроты, кефаль, палтус, окунь, карп, сельдь, скумбрия, осетр и анчоусы). Наиболее богат ПНЖК омега-3 типа рыбий жир. Нерыбные морепродукты (кальмары, моллюски, ракообразные, улитки, устрицы) содержат высокие пропорции ЭПК и ДГК в своих жирах, но лишь в небольшом суммарном количестве. В продуктах неморского происхождения из полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа встречается, в основном, α -линоленовая кислота, из которой в организме в небольших количествах могут синтезироваться ЭПК и ДГК. Единственный растительный продукт — льняное масло — содержит много α -линоленовой кислоты. В других растительных и животных жирах, а также орехах, семечках, сое ее содержится очень мало. Соответственно, потребить достаточное количество полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа можно только путем ежедневного включения в рацион рыбы, рыбьего жира и других морепродуктов. Очень важно оптимальное соотношение в пище полиненасыщенных жирных кислот омега-6 и омега-3 типов, которое должно составлять примерно 10:1.

Структура питания во многих странах, в том числе в России, сегодня такова, что при общем избытке жира, потреблении большого количества пищи, богатой жирными кислотами омега-6, количество полиненасыщенных жирных кислот омега-3 типа в суточном рационе существенно ниже рекомендуемых норм. По данным НИИ питания РАМН, дефицит потребления омега-3 ПНЖК у большей части детского и взрослого населения России составляет около 80%, от их дефицита страдают практически все без исключения, и необходимым условием сохранения здоровья стали грамотный выбор и регулярный прием препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [35].

Важным событием стало появление в России нового препарата — Пиковит Омега-3 сироп (KRKA, Словения), в состав которого вошли не только эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в рациональном соотношении, но и дополнительные составляющие — витамины А, D, E, С и группы В в количествах, соответствующих суточной потребности. С одной стороны, микронутриенты, вошедшие в состав препарата, играют существенную

роль в процессах метаболизма и поддержания физиологического гомеостаза [9, 11, 15, 36], антиоксидантные витамины А, С и Е защищают омега-3 жирные кислоты от окисления. С другой стороны, отмечается значительная распространенность дефицита указанных витаминов и омега-3 ПНЖК, и они должны регулярно поступать извне для обеспечения потребностей организма.

Стрессовые ситуации неминуемо возникают в жизни и находят выражение в синдроме «дезадаптации», который проявляется невротическими реакциями, тикозными расстройствами, нарушениями сна, синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, снижением когнитивных функций — внимания, памяти, процессов анализа, синтеза и др. Больше всего от них страдают дети с витаминodefицитами. Благодаря гармонизирующему влиянию на состояние вегетативной нервной системы комплексный витаминный препарат с омега-3 ПНЖК рационально назначать для коррекции эмоционально-вегетативных расстройств у детей. Учитывая высокую частоту подобных расстройств, целесообразно его профилактическое применение, которое позволит существенно снизить частоту невротических реакций и астеноневротических нарушений у школьников в начале учебной четверти; улучшит основные показатели когнитивных функций, необходимые для усвоения новой информации в процессе школьного обучения. Данный комплекс может стать препаратом выбора для повышения успеваемости и сохранения здоровья школьников. Он необходим детям от 3 лет и старше:

- для сохранения оптимального соотношения жиров в организме;
- поддержания функций головного мозга и нервной системы;
- нормального функционирования иммунной системы;
- в период интенсивного роста и развития;
- при переутомлении;
- при повышенной физической и психической нагрузке детей школьного возраста.

Неблагоприятное влияние на организм человека нерационального питания, повышенных физических и психических нагрузок, острых и хронических болезней, приема лекарственных препаратов и др. обуславливает не только развитие дисбаланса микронутриентов, но и нарушение микрофлоры. Этому способствует то, что микронутриенты и микрофлора в организме человека являются единым метаболическим комплексом, находящимся в состоянии динамического равновесия. Следовательно, при нарушении микронутриентного статуса существует необходимость не только его нормализации/коррекции, но и восстановления микрофлоры организма.

Микрофлора человека представляет собой совокупность множества микробиоценозов, включает в себя сотни разнообразных видов и по количеству почти на порядок превышает число клеток человеческого организма. Микроорганизмы, составляющие микробиоценоз человека, находятся между собой в разнообразных взаимоотношениях. Благодаря «кооперации» между ними микрoэкологическая система человека выступает как единое целое. При этом микрoэкология пищеварительного тракта представляет особый интерес [37].

О том, что кишечная микрофлора играет существенную роль в жизнедеятельности организма и может влиять не только на здоровье и самочувствие, но и на долголетие, в начале прошлого века убедительно доказал в своих «Этюдах о природе человека» великий русский ученый И. И. Мечников. Сбалансированный состав микрофлоры кишечника имеет первостепенное значение для здоровья и хорошего самочувствия человека.

Желудочно-кишечный тракт — одна из наиболее сложных экологических систем организма человека. Нормальная микрофлора кишечника представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина. В процессе эволюции между клетками макроорганизма, прежде всего пищеварительной системы и микробной флорой, установились очень тонко сбалансированные взаимовыгодные взаимоотношения. С одной стороны, нарушение функций органа сопровождается изменениями состава микрофлоры, с другой — качественный и количественный состав последней определяет характер течения биохимических процессов, сопровождающих прохождение химуса по пищеварительному тракту и др. [37, 38].

Микрофлора кишечника выполняет многочисленные и сложные, необходимые для нормального существования организма человека функции, она участвует в регуляции:

- темпов роста организма;
- потребности в питании;
- резистентности к инфекциям (колониционная резистентность);
- выработки антибиотических веществ (лактолин, лактоцидин, ацидофилин);
- формирования кислой среды (путем продукции уксусной, муравьиной, янтарной и молочной кислот) в различных отделах кишечника и др.

Детоксикационная функция микрофлоры кишечника в организме человека по значимости не уступает таковой функции печени [37].

Пищеварительный тракт — важное звено иммунитета. Особенность его функционирования обусловлена необходимостью развития защитных реакций против патогенных микроорганизмов (бактерий, вирусов, паразитов), компонентов пищи и многих неорганических веществ. Кишечник — самый большой иммунный орган человека. Примерно 25% его слизистой оболочки состоит из иммунологически активной ткани; здесь локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, каждый метр содержит 1010 лимфоцитов, и многочисленные антигены внешней среды имеют большую площадь контактов с ними (например, у детей — около 200 м²). Естественная защитная система ЖКТ, помимо иммунной системы, эпителия кишечника и слизистого барьера, представлена также кишечной микрофлорой [39]. Нормальная микрофлора ЖКТ посредством короткоцепочечных жирных кислот, продукции бактериоцинов, перекиси водорода подавляет рост патогенной флоры, оказывает стимулирующее антигенное воздействие на слизистую кишечника. Но кроме этого она потенцирует созревание и нормальное функционирование механизмов общего и локального иммунитета: нормальная кишечная микрофлора обеспечивает ключевые сигналы для созревания иммунной системы и активно контролирует связанный с кишечником иммунный гомеостаз. Практически доказано, что для полного созревания самого крупного иммунного органа человека необходимо воздействие не столько антигенов пищи, сколько антигенов нормофлоры. Основной механизм действия нормальной микрофлоры на иммунную систему организма — «хоминг-эффект», в результате которого в слизистых оболочках организма, включая ЖКТ, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA по всему организму, возрастает как местный, так и общий иммунитет. С помощью иммунной системы кишечника происходит формирование не толь-

ко местного иммунного ответа, но и иммунологической толерантности. В настоящее время доказано различие состава микрофлоры здоровых детей и детей, склонных к аллергии [38].

Таким образом, облигатная микрофлора ЖКТ участвует во многих жизненно важных физиологических процессах; ее основными функциями являются: защитная (антагонистическая), ферментопродуцирующая, метаболическая, иммуномодулирующая [39–41]. Так как нормальная микрофлора пищеварительного тракта оказывает в организме человека не только местное, но и системное влияние, в настоящее время микробиоценоз кишечника рассматривают не как составную часть макроорганизма, а как экстракорпоральный орган [37].

Нормальная микрофлора является мишенью негативного влияния разных по своей природе факторов: ятрогенных воздействий; нарушений питания; стрессов различного генеза; болезней внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ; острых инфекций; снижения иммунного статуса различного генеза; нарушения биоритмов; физических факторов. Под их воздействием возникают количественные и качественные изменения состава нормальной микрофлоры пищеварительного тракта. Учитывая адаптационные возможности системы «макроорганизм — микрофлора», эти изменения могут быть непродолжительными, без клинических последствий,

исчезающими после устранения провоцирующего фактора. В то же время даже незначительные воздействия способны вызвать трудно корректируемые нарушения микробиоценоза кишечника [42, 43].

Стойкие и выраженные изменения в составе микрофлоры являются вторичными, возникающими на фоне ряда болезней и клинических ситуаций. Нарушается равновесие между размножающейся, колонизирующей ЖКТ условно-патогенной микрофлорой и защитными факторами организма-хозяина, включающими симбионтную микрофлору, которая препятствует этому процессу. Это нарушение микроэкологии пищеварительного тракта чаще обозначается в отечественной литературе как дисбактериоз. Дисбактериоз кишечника следует рассматривать не как заболевание, а как симптомокомплекс (синдром), при котором происходят нарушения функционирования составных частей микрофлоры и механизмов их взаимодействия [42, 43]. Этот синдром характеризуется:

- признаками поражения кишечника;
- изменением качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры;
- транслокацией различных видов микрофлоры в несвойственные ей биотопы;
- избыточным ростом микрофлоры.

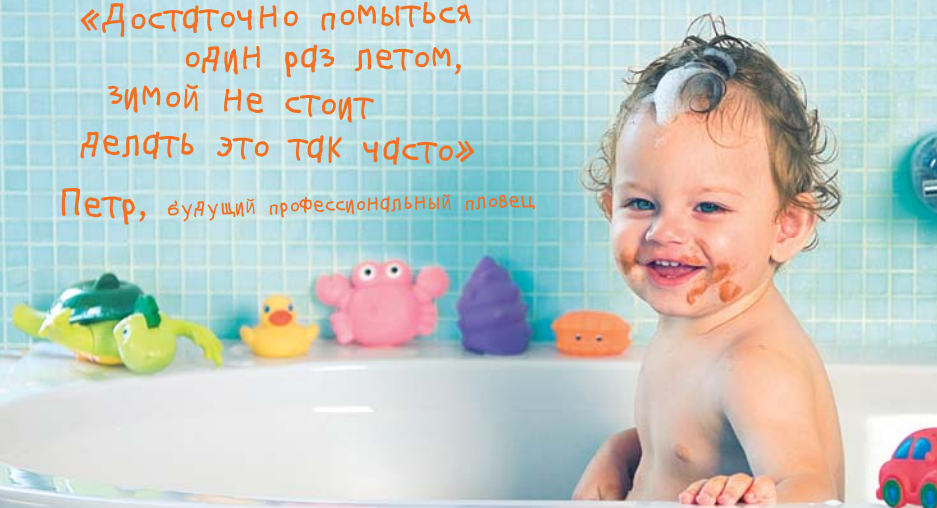
Микрофлора при дисбактериозе не способна выполнять в полном объеме физиологические функции, присущие

67

Я точно знаю

«Достаточно помыться
один раз летом,
зимой не стоит
делать это так часто»

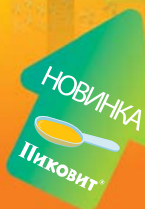
Петр, будущий профессиональный пловец



Союз педиатров России рекомендует

Пиковит сироп — рег.уд. № П 013559/02 от 31.08.07 г.; Пиковит таблетки, покрытые оболочкой — рег.уд. № П 013559/01 от 05.09.07 г. Пиковит Д таблетки, покрытые оболочкой — рег.уд. № П 013771/01 от 07.12.07 г.; Пиковит Форте таблетки, покрытые оболочкой — рег.уд. № П 013746/01 от 26.22.07 г.; Пиковит Пребиотик «БАД» — Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Комплекс «БАД» — Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Плюс «БАД» — Свидетельство о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9999.11.08 от 27.11.2008 г.; Пиковит Плюс «БАД» — Свидетельство о гос. рег. № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.08 г.

Пиковит®



**Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.**

www.krka.ru



*Наши инновации и опыт —
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.*

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: (495) 739 6600. Факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru

нормальной микрофлоре, прежде всего — противостоять колонизации кишечника экзогенными патогенными микроорганизмами. При этом нарушения микробиоценоза кишечника являются предвестниками изменений физиологического статуса макроорганизма, связанных с угнетением его иммунобиологической защиты, аллергизацией, хронической интоксикацией, повышением восприимчивости к инфекциям. По мнению исследователей, дисбактериоз способствует затяжному рецидивирующему течению болезней, развитию осложнений. К примеру, при хронических воспалительных заболеваниях кишечника практически всегда выявляют дисбактериоз различной степени выраженности, который, возникая на фоне болезни, усугубляет ее течение [42].

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что дисбактериоз пищеварительного тракта следует рассматривать как следствие или осложнение какой-либо другой патологии. Усилия при этом должны быть направлены на выявление и устранение причин его возникновения. Изменение же состава микрофлоры не всегда требует коррекции. Ее следует проводить только при наличии клинических последствий: нарушения пищеварения и всасывания питательных веществ, метаболизма, секреции, проницаемости кишечного барьера, иммунитета, моторики кишечника, репаративных процессов. В этих клинических ситуациях коррекция дисбиотических нарушений является необходимым компонентом лечебных мероприятий. Это обусловлено риском бактериальной транслокации и развитием синдрома эндогенной интоксикации.

Во всех случаях коррекции микробиологии кишечника у детей терапия должна быть индивидуализированной, проводиться на фоне нормализации питания и лечения основного заболевания, а также с обязательным учетом взаимодействия лекарственных средств.

Основным фактором поддержания нормального баланса микрофлоры является рациональное питание ребенка. Известно, что с помощью специальных наборов продуктов и характера лечебной диеты можно влиять не только на функциональное состояние пищеварительного тракта, но и на его микрофлору. Рацион должен соответствовать возрасту и быть сбалансированным по всем пищевым ингредиентам.

Наиболее важно соблюдение следующих принципов [43]:

- поступление с пищей необходимого количества пищевых волокон, стимулирующих моторную функцию кишечника и являющихся естественными детоксикантами;
- обеспечение достаточного количества витаминов, микро- и макроэлементов, необходимых для нормальной ферментативной функции пищеварительных органов и местной иммунологической защиты.

Воздействовать на состав и метаболическую активность микробного биоценоза толстой кишки можно двумя путями: с помощью использования пробиотиков и пребиотиков [42, 44].

Пробиотиками называют микроорганизмы, введение которых в адекватных количествах в организм человека (ребенка) сопровождается положительным влиянием на макроорганизм. Предпочтение отдается препаратам, содержащим различные виды лакто- и бифидобактерий. Эти микроорганизмы, история изучения которых насчитывает более века, являются непатогенными и нетоксигенными и широко используются в форме различных биопрепаратов. Механизм их протективного действия не сводится к простому заселению кишечника. Реализация эффектов происходит [47]:

- в связи с прямым антагонистическим действием в отношении патогенной и условно-патогенной флоры;
- конкуренцией за рецепторы для адгезии;
- конкуренцией за питательные вещества и факторы роста;
- стимуляцией иммунного ответа.

Помимо штаммов бифидобактерий и лактобацилл, к наиболее известным пробиотикам с доказанной клинической эффективностью относят также штаммы термофильного стрептококка и дрожжи *Saccharomyces*.

Пробиотики оказывают положительное влияние на динамику ряда клинических состояний, таких как кишечные инфекции, пищевая аллергия, синдром раздраженной кишки, непереносимость лактозы, воспалительные заболевания кишечника, хронический вагинит и др. Однако штаммы микроорганизмов в данных препаратах не обладают способностью к длительной колонизации. Они оказывают быстрое терапевтическое действие, обусловленное заселением слизистой оболочки ЖКТ, но быстро элиминируются из кишечника [37, 44].

Безопасность пробиотиков подтверждена многочисленными исследованиями. Их нередко использовали в больших дозах и на протяжении длительного времени при полном отсутствии побочных эффектов. Многие годы считалось, что бифидобактерии и лактобациллы абсолютно непатогенны для ребенка. Зафиксированные в последние два десятилетия единичные случаи инфекционных процессов, обусловленных штаммами, входящими в состав пробиотиков, отмечены только у больных с выраженным иммунодефицитом и относятся к редчайшей казуистике [44].

Однако следует помнить, что к настоящему времени при использовании пробиотиков описаны:

- чрезмерная иммуностимуляция (сенсibilизация) лимфатического аппарата кишечника;
- формирование новых клонов бактериальных штаммов за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности.

Кроме того, постоянной составляющей пробиотических средств является лактоза. От ее количества в пробиотике зависит возможность развития нежелательных эффектов (усиление диареи) у детей с непереносимостью лактозы и др. [37].

Для своего нормального существования кишечная микрофлора должна получать субстраты для энергетического и пластического метаболизма. Адекватное поступление необходимых для микроорганизмов нутриентов способствует коррекции нарушений микробиоценоза. В связи с этим возникло понятие «пребиотики» — частично или полностью неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые при введении в организм человека способствуют росту и формированию благоприятной кишечной микрофлоры, доминирующей в здоровом организме [45]. Пребиотики не синтезируются в организме человека и поэтому должны поступать в организм с пищей.

В последние годы значительно возрос интерес к использованию пребиотиков для предотвращения и лечения некоторых заболеваний и сохранения здоровья детей. Принадлежность того или иного вещества к пребиотикам определяется набором следующих свойств [44]:

- способностью не расщепляться и не абсорбироваться в верхних отделах ЖКТ;
- возможностью использования в качестве селективного субстрата одного или более вида полезных микроорганизмов, усиливая либо их рост, либо метаболическую активность;

- способностью приводить к изменению состава кишечной микрофлоры в положительном направлении;
- индуцированием местного и системного ответа, благоприятного для организма.

Всеми перечисленными качествами обладают в первую очередь неперевариваемые углеводы (олиго- и полисахариды), а также некоторые пептиды и белки и некоторые липиды (в форме эфиров). Их можно назвать «кишечной пищей», поскольку они служат субстратом для эндогенной кишечной микрофлоры. Однако отнести к группе пребиотиков можно лишь те соединения, в результате метаболизма которых не образуются потенциально опасные продукты (аминосоединения). Поэтому к пребиотикам принято относить лактулозу, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и инулин [44].

Механизм действия пребиотиков определяется метаболическими особенностями кишечных микроорганизмов. Условно выделяют бактерии с преимущественно сахаролитической активностью, основным энергетическим субстратом которых являются углеводы (характерно в основном для сапрофитной флоры), с преимущественной протеолитической активностью, использующей белки для энергетических целей (характерно для большинства представителей патогенной и условно-патогенной флоры), и смешанной активностью. Соответственно, преобладание в пище тех или иных нутриентов, нарушение их переваривания будет стимулировать рост различных микроорганизмов.

Углеводные нутриенты особенно необходимы для жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры. Ранее эти компоненты пищи называли «балластными», предполагая, что они не имеют какого-либо существенного значения для макроорганизма, однако по мере изучения микробного метаболизма стало очевидным, что роль пребиотиков в организме многогранна. Доказано, что они:

- стимулируют обмен веществ и рост полезной микрофлоры в кишечнике;
- нормализуют работу иммунной системы;
- способствуют улучшению всасывания кальция на 40–60% и, в результате, способствуют усилению минерализации костей;
- способствуют синтезу витаминов группы В;
- увеличивают частоту и объем стула;
- поддерживают естественную защитную функцию организма;
- предупреждают желудочно-кишечные расстройства.

Не подвергаясь перевариванию в тонкой кишке, эти вещества в неизменном виде доходят до толстой кишки, где подвергаются ферментированию, образуя при этом субстраты, обеспечивающие селективный рост, стабильность и активность бифидо- и лактобактерий. В результате конкурентной борьбы бифидо- и лактобактерии связываются с энтероцитами, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов. Осуществлению этого процесса помогают образующиеся в ходе расщепления олигосахаридов молочная кислота и короткоцепочечные жирные кислоты. Молочная кислота снижает pH в кишечнике и тем самым проявляет бактерицидное действие, подавляя рост патогенной микрофлоры. Вторичным, но не менее важным, эффектом является трофическое влияние на колоноциты продуктов микробного метаболизма (короткоцепочечных жирных кислот — уксусной, пропионовой, масляной).

Таким образом, пребиотики, обеспечивая благополучие микрофлоры кишечника и его нормальное функционирование, являются необходимым фактором здо-

ровья. Поэтому необходимо достаточное количество пребиотиков в рационе питания детей всех возрастов [44–46].

Среди пребиотиков особое значение придают соединениям из группы фруктоолигосахаридов, положительное воздействие которых на модуляцию микробиологии кишечника доказано [46]. Олигофруктоза присутствует в овощах (капуста, томаты, репчатый лук, чеснок), фруктах, зернах ячменя и пшеницы, корнях цикория, фасоли, горохе, артишоке и многих других продуктах питания. Однако, по оценкам диетологов, сейчас многие, и прежде всего жители мегаполисов, испытывают ежедневный дефицит в пребиотиках. Растущая урбанизация и изменение характера питания горожан (повышение доли белков, крахмалов, жиров, рафинированные продукты, снижение доли растительной, особенно грубоволокнистой, пищи) являются одной из основных причин дефицита пребиотиков в современном мире. Именно этим дефицитом объясняется распространенность таких заболеваний, как дисбактериоз, детский диатез, атопический дерматит, артриты, иммунодефицит.

Помимо этого, серьезный вклад в проблему вносит интенсификация аграрного производства и истощение почвенных запасов, преобладание генетически модифицированных культур, в которых снижена доля «балластных» веществ. Все это привело к значительному уменьшению количества витаминов, минералов и пребиотиков-углеводов в сельскохозяйственной продукции за последние 100 лет.

Преодоление дефицита пребиотиков в современных условиях связано с обеспечением рационального питания человека в любом возрасте — от новорожденного до преклонного, а также с употреблением продуктов, обогащенных пребиотиками.

В связи с этим важным является факт появления в России препарата Пиковит Пребиотик (KRKA, Словения), в состав которого вошли олигофруктоза и эссенциальные витамины (А, D, Е, С, группа В), дефицит которых отмечается у большинства детей, в дозах, не превышающих суточную потребность.

Учитывая состав, данный препарат может рекомендоваться детям от 3-х лет и старше:

- для нормализации микрофлоры кишечника;
- предупреждения желудочно-кишечных расстройств у детей;
- поддержки нормального функционирования иммунной системы;
- в период интенсивного роста и развития;
- при переутомлении;
- при повышенной физической и психической нагрузке детей школьного возраста.

Таким образом, оптимальное потребление с пищей микронутриентов, прежде всего витаминов, минеральных веществ, полиненасыщенных жирных кислот, пребиотических веществ, представляет собой основу нормального роста, развития и поддержки здоровья организма. В то же время эпидемиологические исследования в различных странах мира, в том числе и в России, показали, что дети дошкольного и школьного возраста склонны к недостаточному питанию и в связи с этим представляют собой группу повышенного риска заболеваний. Применение пищевых добавок, содержащих дефицитные нутриенты — разумное решение проблемы для детей, которые получают с едой недостаточное количество питательных веществ и в то же время имеют повышенную потребность в них.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яковлева Т.В., Баранов А.А. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (2): 6–10.
2. Комарова Е.В., Гундобина О.С. Роль пребиотиков в лечении функциональных запоров у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (2): 81–84.
3. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста. — М.: Правда, 2000. — С. 72.
4. Балканская С.В., Кузенкова Л.М., Студеникин В.М. Поливитаминные комплексы в нейрорепедиатрии // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (3): 134–138.
5. Балканская С.В., Маслова О.И., Студеникин В.М. и соавт. Возрастная динамика познавательных процессов (когнитивных функций) у здоровых школьников // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практическое руководство / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2006. — С. 68–79.
6. Тутельян В.А. Справочник по диетологии / под ред. М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — 274 с.
7. Громова О.А. Витамины детям: «за» и «против» // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (4): 121–125.
8. Конь И.Я. Некоторые актуальные проблемы современной детской диетологии (нутрициологии) // Вопросы детской диетологии. — 2003; 1 (1): 8–15.
9. Ших Е.В., Сизова О.С., Толмачев А.В. Пиковит: клинико-фармакологические аспекты // РМЖ. — 2009; 17 (19): 1269–1272.
10. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. — М., 2003. — С. 9–19.
11. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей // Физиология роста и развития детей и подростков / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 515–545.
12. Талашова С.В. Алгоритм выбора витаминно-минерального комплекса в педиатрии // РМЖ. — 2009; 17 (4): 308–311.
13. Ekvall S.W., Ekvall V.K. Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. — Oxford, 2006. — P. 532.
14. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Профилактика дефицитов витаминов и микроэлементов у детей. Справочное пособие для врачей. — М., 2000. — С. 35.
15. Алексеева А.А. Новый витаминно-минеральный комплекс для детей // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (2): 85–89.
16. Громова О.А. Роль различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. Методическое пособие для врачей. — М., 2009. — 64 с.
17. Гаврисюк В.К. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Укр. пульмонолог. журн. — 2001; 3: 5–10.
18. Tilley S.L., Coffman T.M., Koller B.H. Mixed message: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes // J. Clin. Invest. — 2001; 108 (1): 15–23.
19. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response // Ann. Rev. Nutr. — 2006; 26: 45–73.
20. Weber P., Fischer S., von Schacky C. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid and eicosanoids formation in man // Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's / Simopoulos A., Kifer R., Martin R. editors. — Orlando, FL: Academic press, 1986. — P. 227–238.
21. Bang H.O., Dyerberg J., Nielsen A.B. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos // Lancet. — 1971; 5; 1 (7710): 1143–1145.
22. Harris W.S. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies // Am. J. Clin. Nutr. — 1997; 65 (5): 1645–1654.
23. Kaizer L., Boyd N.F., Krinkov V. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study // Nutr. Cancer. — 1989; 12: 61–68.
24. Hendrickse C.W., Keighley M.R., Neoptolemas J.P. Dietary omega-3 fats reduce proliferation and tumor yields at colorectal anastomosis in rats // Gastroenterology. — 1995; 109 (2): 431–439.
25. Barcelli U.O., Glass-Greenwalt P., Pollak V.E. Enhancing effect of dietary supplementation with Omega-3 fatty acid on plasma fibrinolysis in normal subject // Thromb. Res. — 1985; 39: 307–312.
26. Ernst E. Effects of n-3 fatty acids on blood rheology // J. Internal. Med. — 1989; 225 (1): 129–132.
27. Korotkova M., Telemo E., Yamashiro Y. et al. The ratio of n-6 to n-3 fatty acid in maternal diet influences the induction of neonatal immunological tolerance to ovalbumin // Clin. Exp. Immunol. — 2004; 137 (2): 237–244.
28. Funk C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology // Science. — 2001; 294 (5548): 1871–1875.
29. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Принципы лечения антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке // Тер. архив. — 1998; 70 (5): 83–87.
30. Bakker E.C. et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age // Long-chain polyunsaturated fatty acids and child development / E.C. Bakker, editor. — Universitaire Pers: Maastricht, 2002. — P. 47–102.
31. Ryan A.S., Nelson E.B. Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive function in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Clin. Pediatr. (Phila). — 2008; 47 (4): 355–362.
32. Ikemoto A. et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor // J. Lipid. Res. — 2001; 42 (10): 1655–1663.
33. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Балканская С.В., Увакина Е.В. Поливитамины и полиненасыщенные жирные кислоты в терапии гиперлипидемического расстройства с дефицитом внимания у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (3): 74–79.
34. Pastor N., Soler B., Mitmesser S.H. et al. Infants fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life // Clin. Pediatr. (Phila). — 2006; 45 (9): 850–855.
35. Беспалов В.Г. Принципы здорового питания. — СПб.: Реакон, 2002. — 160 с.
36. Шилина Н.М. Роль микронутриентов в развитии ребенка // Педиатрия (приложение к журналу «Consilium medicum»). — 2007; 2: 74–77.
37. Харитонов Л.А. Формирование микроэкологии кишечника и способы коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста // Педиатрия (приложение к журналу «Consilium medicum»). — 2007; 2: 108–113.
38. Захарова И.Н., Мазанкова Л.Н., Дмитриева Ю.А. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (2): 109–113.
39. Александрова В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. Методическое пособие. — СПб.: МАПО, 2006. — 44 с.
40. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // РМЖ. — 2003; 11 (3): 3–7.
41. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. Учебное пособие для учащихся системы последипломного образования. — М., 2006. — 48 с.
42. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. — М., 2005. — 40 с.
43. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей в схемах и таблицах. Методические рекомендации / под ред. Л.Ф. Казначеевой. — Новосибирск, 2007. — 47 с.
44. Грибакин С.Г. Пробиотики против пробиотиков? // Вопросы детской диетологии. — 2003; 1 (1): 71–74.
45. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Рациональное питание и состав кишечной микрофлоры // Вопросы детской диетологии. — 1995; 1 (5): 17–22.
46. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introduction of the concept of prebiotics // J. Nutr. — 1995; 125: 1401–1412.
47. Косенко И.М., Пирогова З.И. Обоснование алгоритма коррекции кишечной микрофлоры у детей. Методическое пособие для врачей. — СПб., 2008. — 23 с.

П.В. Шумилов¹, М.Г. Ипатова¹, Л.И. Кафарская¹, А.Н. Шкопоров¹, А.С. Потапов²¹ Российский государственный медицинский университет, Москва² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клиническое значение пристеночной микрофлоры у детей с неспецифическим язвенным колитом

Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 254-77-46, e-mail: peter_shumilov@mail.ru

Статья поступила: 03.04.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Одним из ключевых факторов, определяющих течение неспецифического язвенного колита (НЯК), является микрофлора кишечника. Был исследован доминирующий состав пристеночной микрофлоры (*Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, и *Atopobium*) у детей с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Показано, что для детей с НЯК характерно повышение бактериальной плотности *C. coccoides* и *Lactobacillus* при некотором снижении *Bifidobacterium*, *B. fragilis* и *Prevotella*. Популяционные уровни отдельных представителей пристеночной микрофлоры (*B. fragilis*, *Lactobacillus*, *C. leptum*, *C. coccoides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*) отличаются в зависимости от распространенности, тяжести и активности патологического процесса при НЯК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, пристеночная микрофлора кишечника, полимеразная цепная реакция, дети.

Последние три десятилетия характеризуются быстрым ростом числа больных с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). НЯК встречается у детей всех возрастных групп. Пик заболеваемости приходится на подростковый и юношеский возраст: приблизительно 30% НЯК манифестирует в возрасте от 10 до 19 лет.

Воспалительные заболевания кишечника у детей и взрослых пациентов схожи в своей клинической манифестации и имеют одинаковый базисный алгоритм

терапии, но течение НЯК у детей имеет ряд важных особенностей. В частности, для детского возраста характерно преобладание быстро прогрессирующих и распространенных форм НЯК. Тотальный колит наблюдаются у 60–80% детей и лишь у 20–30% взрослых, страдающих НЯК [1, 2].

НЯК до сих пор остается неизлечимым заболеванием и часто требует комплексной терапии с применением различных групп лекарственных препаратов,

71

P.V. Shumilov¹, M.G. Ipatova¹, L.I. Kafarskaya¹, A.N. Shkoporov¹, A.S. Potapov²¹ The Russian State Medical University of Russia's Healthcare Agency, Moscow² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinical significance of parietal microflora in children with non-specific ulcerative colitis

One of the key factors driving the development of non-specific ulcerative colitis (NSUC) is the intestinal microflora. The dominant composition of the parietal microflora was studied (*Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, и *Atopobium*) in children with non-specific ulcerative colitis (NSUC) using the polymerase chain reaction method in real time. It was shown that it was characteristic of children with NSUC to have increased bacterial density of *C. coccoides* and *Lactobacillus*, combined with somewhat reduced *Bifidobacterium*, *B. fragilis* and *Prevotella*. Population levels of individual parietal microflora components (*Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus*, *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*) vary depending on prevalence, severity and intensity of pathological process in the case of NSUC.

Key words: inflammatory intestinal diseases, non-specific ulcerative colitis, parietal intestinal microflora, polymerase chain reaction, children.

а при их неэффективности — даже хирургического вмешательства. Лечение противовоспалительными, антибактериальными препаратами, кортикостероидами и/или иммуносупрессивными средствами, как правило, эффективно, но не приводит к полному выздоровлению [3, 4]. Безусловно, необходим поиск новых подходов к терапии данной патологии, что, в свою очередь, требует более полного понимания факторов, приводящих к развитию НЯК.

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований указывают на значительную роль индигенной микрофлоры в патогенезе НЯК. Но на сегодняшний день данные о кишечной микрофлоре у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника неоднозначны. Это обусловлено тем, что традиционные методы выделения микроорганизмов в культуре дают неполную картину состава микрофлоры кишечника вследствие того, что одни виды бактерий, обитающих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), лучше поддаются культивированию, чем другие. В результате искажается состав кишечной микрофлоры, что приводит к недооценке роли отдельных микроорганизмов и целых бактериальных групп у здоровых детей и при патологических процессах. Также в большинстве исследований изучалась преимущественно фекальная микрофлора, которая по составу существенно отличается от микрофлоры слизистой оболочки ЖКТ [5]. Доминирующая часть пристеночной микрофлоры, в которой в значительной степени преобладают некультивируемые анаэробы, остается мало изученной.

В настоящее время для изучения микрофлоры в качестве наиболее чувствительного и быстрого метода широко применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров, которые позволяют определить род и вид представителей микробиоценоза. Уже разработаны специфические праймеры для многих известных видов бактерий, которые присутствуют в пищеварительном тракте [6–8]. ПЦР в режиме реального времени с видоспецифичными праймерами может предоставить точные количественные данные о пристеночной микрофлоре.

Учитывая актуальность данной проблемы, целью нашей работы стало изучение особенностей состава пристеночной микрофлоры методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени у пациентов с неспецифическим язвенным колитом.

Согласно молекулярным исследованиям нуклеотидных последовательностей 16S рибосомальных РНК, бактерии микрофлоры человека таксономически подразде-

ляются на четыре филогенетических отдела: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. При этом первые 3 отдела составляют до 95% общей популяции микроорганизмов. В нашей работе мы изучили количественный состав представителей каждого филогенетического отдела: род *Lactobacillus*, группу *Clostridium leptum*, группу *Clostridium coccoides* (отдел *Firmicutes*), группу *Bacteroides fragilis*, род *Prevotella* (отдел *Bacteroidetes*), род *Bifidobacterium*, группу *Atopobium* (отдел *Actinobacteria*).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделении гастроэнтерологии Научного центра здоровья детей РАМН. Было обследовано 16 детей с НЯК: 7 девочек и 9 мальчиков в возрасте от 3,5 до 17 лет ($10,8 \pm 3,9$ лет). Детальное распределение детей с НЯК по возрасту и полу представлено в табл. 1. У всех больных диагноз НЯК был установлен на основании стандартных методов исследования, включающих в себя клинические, лабораторные, эндоскопические и морфологические критерии.

Группу контроля составили 8 детей, у которых фиброколоноскопия проводилась с диагностической целью. В результате обследования у 5 детей был диагностирован синдром раздраженной кишки, у 2-х — трещина анального отверстия и у 1-го ребенка — полип в сигмовидной кишке. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Изучение особенностей состава индигенной пристеночной микрофлоры (*C. coccoides*, *C. leptum*, *B. fragilis*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, и *Atopobium*) проводилось методом количественной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с группоспецифичными и родоспецифичными праймерами (табл. 2) [7, 8].

Забор материала для исследования проводился во время плановой диагностической фиброколоноскопии с лестничной биопсией, назначенной лечащим врачом согласно индивидуальному плану обследования. В качестве материала для исследования пристеночной микрофлоры были использованы биоптаты слизистой оболочки кишки, взятые из стандартного участка на границе сигмовидной и прямой кишки (ректосигмоидный переход), который условно определяли на расстоянии 10 см от анального сфинктера. Исследование образца данного участка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было обусловлено самой высокой бактериальной плотностью, а также наиболее частой локализацией патологического процесса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Таблица 1. Распределение детей с воспалительными заболеваниями кишечника ($n = 16$) по гендерному признаку и возрасту

Пациенты	Возраст		
	до 3-х лет	4 года — 12 лет	13–17 лет
Мальчики	1	2	6
Девочки	0	1	6
Всего	1	3	12

Таблица 2. Группо- и родоспецифические праймеры 16S рРНК для полимеразной цепной реакции в реальном времени

Бактериальная группа	Праймеры	Нуклеотидная последовательность	Размер ампликона, п.н.	Температура отжига, °С	Источник
<i>Bacteroides fragilis</i> (группа)	g-Bfra-F	ATAGCCTTTCGAAAGRAAGAT	495	50	Matsuki и соавт., 2002 [7]
	g-Bfra-R	CCAGTATCAACTGCAATTTTA			
<i>Prevotella</i> (род)	g-Prevo-F	CACRGTAACGATGGATGCC	513	55	Matsuki и соавт., 2002 [7]
	g-Prevo-R	GGTCGGGTTGCAGACC			
<i>Clostridium coccooides</i> (группа)	g-Ccoc-F	AAATGACGGTACCTGACTAA	440	50	Matsuki и соавт., 2002 [7]
	g-Ccoc-R	CTTTGAGTTTCATTCTTGCGAA			
<i>Clostridium leptum</i> (группа)	sg-Clept-F	GCACAAGCAGTGGAGT	239	50	Matsuki и соавт., 2004 [8]
	sg-Clept-R3	CTTCCTCCGTTTTGTCAA			
<i>Atopobium</i> (группа)	c-Atopo-F	GGGTTGAGAGACCGACC	190	55	Matsuki и соавт., 2004 [8]
	c-Atopo-R	CGGRGCTTCTTCTGCAGG			
<i>Lactobacillus</i> (род)	Lacto-F	GTCGTCTATGAACCTACCA	251	55	Настоящее исследование
	Lacto-R	CCCCGTCATCGACCCCGACA			
<i>Bifidobacterium</i> (род)	Bifi-F	ATCGTGGCTAGGGAGAACGC	318	50	Настоящее исследование
	Bifi-R	ACCGACAGATCGGGCACGGG			

ка. Биоптат слизистой оболочки прямой кишки хранился в сухой пластиковой микропробирке при температуре -80°C до проведения исследования.

Выделение ДНК из образцов проводилось с использованием набора ZR Genomic DNA Tissue MiniPrep (Zymo Research) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Постановку реакции ПЦР в режиме реального времени осуществляли с использованием готовых 2,5X ПЦР-смесей (Синтол) в приборе АНК-32 (Синтол). Флуоресценция в пробирках детектировалась в режиме реального времени на канале FAM. Значения пороговых циклов определялись автоматически прибором. Построение калибровочных кривых и расчет значений концентрации бактериального геномного ДНК в исследуемых образцах проводили с использованием программы Microsoft Excel.

Статистическая обработка проводилась с помощью стандартного пакета программ BIostat и STATISTICA 6.0 с использованием критериев параметрической (Т-тест) и непараметрической (критерий Манна–Уитни и парный критерий Уилкоксона) статистики. В целях выявления характера взаимодействия между показателями, характеризующими изменение в организме ребенка, анализировалась линейная корреляция Пирсона (r) или ранговая корреляция Спирмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в клинику у большинства (64%) детей наблюдалось обострение болезни. Самыми частыми клиническими проявлениями у детей, страдающих НЯК, были: частый разжиженный стул до 4–6 раз в сут (69%), кровь в стуле (50%) и болевой синдром (54%), локализующийся по ходу толстой кишки и имеющий связь с актом

дефекации. У 69% детей с НЯК отмечались внекишечные проявления. Умеренная клиническая активность диагностировалась у большинства (31%) пациентов, дети с высокой и низкой активностью патологического процесса составили по 25%, соответственно. Ремиссия отмечалась у 19% пациентов.

При эндоскопическом обследовании у детей с НЯК преобладали распространенные формы поражения толстой кишки (панколит) — в 63% случаев и низкая степень активности (38%), в то время как умеренная и высокая активность болезни отмечалась у 25% пациентов. У 12% детей эндоскопическая картина соответствовала стадии ремиссии.

Результаты лабораторных исследований у детей с НЯК указывали на наличие анемии (25% пациентов) и латентного дефицита железа (41,1% случаев). Среди неспецифических изменений крови, свойственных хроническому воспалению, у больных с НЯК наиболее часто встречались лейкоцитоз, моноцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия, увеличение уровней иммуноглобулинов (Ig) класса A, G и M, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

При анализе количественного состава пристеночной микрофлоры было выявлено, что суммарная бактериальная плотность (количество бактериальной геномной ДНК, которая была детектирована методом ПЦР-РВ в каждом исследуемом биоптате) у детей с НЯК и в группе контроля не имеет статистически значимых отличий. У детей с НЯК была выявлена более низкая бактериальная плотность *B. fragilis* и *Prevotella* и повышенное количество *Lactobacillus* по сравнению с детьми контрольной группы. При оценке бактериальной обсемененности пристеночной микрофлоры у детей исследуемых групп было выяв-

лено, что для детей с НЯК характерны более высокие значения *C. coccoides* (табл. 3).

Были изучены особенности состава пристеночной микрофлоры кишечника и его влияния на клиническую и эндоскопическую картины, а также площадь поражения у детей с НЯК.

У детей с высокой клинической активностью НЯК (25% пациентов) было снижено содержание представителей всех исследуемых групп микрофлоры, за исключением рода *Lactobacillus*, уровень которого был максимальным (рис. 1). Количество копий нуклеотидных последовательностей *Bifidobacterium* у этих детей с высокой клинической активностью было ниже порогового уровня чувствительности метода. Максимальные значения *Bifidobacterium* были отмечены у детей с низкой активностью болезни (23%). Данные закономерности изменений *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* подтверждаются выявленными прямыми сильными корреляционными связями *Lactobacillus* с высокой клинической активностью НЯК ($r_s = 0,86$, $p < 0,01$), а *Bifidobacterium* с низкой клинической активностью патологического процесса ($r_s = 0,79$, $p < 0,05$).

При анализе лабораторных показателей с исследуемыми бактериальными группами было выявлено, что для *Bifidobacterium* характерна прямая сильная корреляция ($r_s = 0,78$, $p < 0,05$) с уровнем IgM в сыворотке крови. Для *Lactobacillus* была выявлена прямая сильная связь с повышением С-реактивного белка (СРБ) ($r_s = 0,83$, $p < 0,001$).

При индивидуальном анализе бактериальных групп в зависимости от эндоскопического индекса активности по Rachmilewitz нами было отмечено, что для детей с высокой эндоскопической активностью характерно снижение бактериальной плотности *Prevotella* по сравнению с детьми, у которых эндоскопическая картина соответствовала умеренной и низкой активности (рис. 2). Однако, это количество было схоже с количеством копий нуклеотидных последовательностей *Prevotella* у детей, находящихся в эндоскопической ремиссии. У детей с умеренной эндоскопической активностью (31%) не было выявлено статистически значимых отличий бактериальной плотности исследуемых бактерий по сравнению с эндоскопической картиной у других детей. При низкой клинической активности (25% случаев) были выявлены самые высокие значения копий нуклеотидных последовательностей *Prevotella* по сравнению с другими группами эндоскопической активности; отличия были статистически значимы ($p < 0,05$). Эндоскопическая ремиссия у детей с НЯК (19%) характеризовалась самой низкой бактериальной плотностью *C. leptum* и *C. coccoides*.

Анализируя связь бактериальной плотности с распространенностью патологического процесса при НЯК, было выявлено, что при проктосигмоидитах (25%) повышена бактериальная плотность *B. fragilis*, *C. coccoides* по сравнению с проктитами и панколитами (см. рис. 2). А у детей с проктитами (12%) количество копий нуклеотидных последовательностей *Bifidobacterium* было ниже порогового уровня чувствительности метода.

Таблица 3. Состав пристеночной микрофлоры ректосигмоидного отдела кишечника по результатам полимеразной цепной реакции ($M \pm \sigma$)

Бактериальная группа	Праймер	Больные НЯК ($n = 16$)	Группа контроля ($n = 8$)
	$\log_{10}$, копий геномной ДНК/г		
<i>Bacteroides fragilis</i> (группа)	g-Bfra-F	$6,45 \pm 0,72$	$6,89 \pm 0,89$
	g-Bfra-R		
<i>Prevotella</i> (род)	g-Prevo-F	$6,31 \pm 0,82$	$6,53 \pm 0,75$
	g-Prevo-R		
<i>Clostridium coccoides</i> (группа)	g-Ccoc-F	$8,15 \pm 1,05$	$7,83 \pm 1,07$
	g-Ccoc-R		
<i>Clostridium leptum</i> (группа)	sg-Clept-F	$7,51 \pm 0,41$	$7,42 \pm 0,43$
	sg-Clept-R3		
<i>Atopobium</i> (кластер)	c-Atopo-F	$8,39 \pm 0,32$	$8,32 \pm 0,21$
	c-Atopo-R		
<i>Lactobacillus</i> (род)	g-Lacto-F	$2,59 \pm 0,63$	$2,29 \pm 0,58$
	g-Lacto-R		
<i>Bifidobacterium</i> (род)	g-Bifi-F	$7,39 \pm 0,15$	$7,63 \pm 0,58$
	g-Bifi-R		

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения.

Рис. 1. Средние значения представителей индигенной микрофлоры в зависимости от клинической активности по индексу Рахмилевича у детей с неспецифическим язвенным колитом (log10, клеток/г)

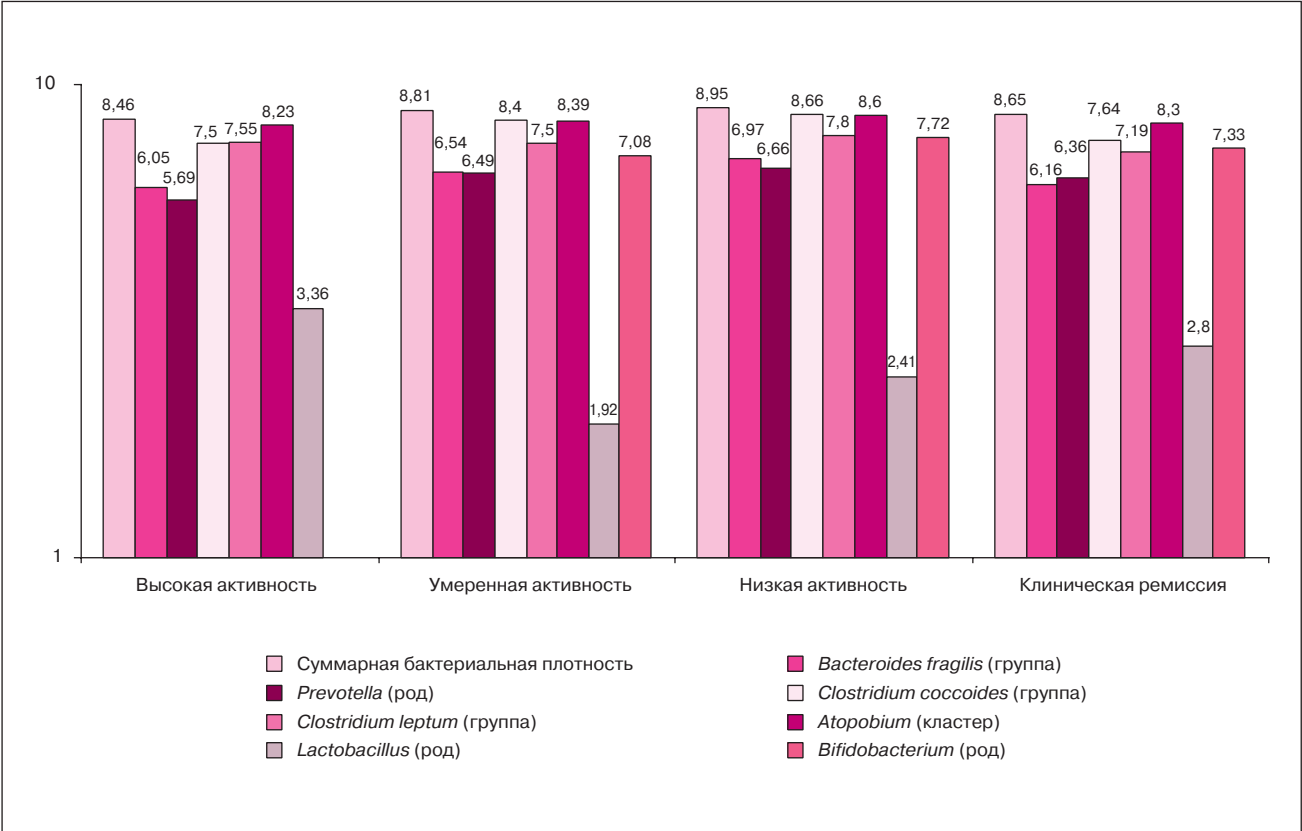
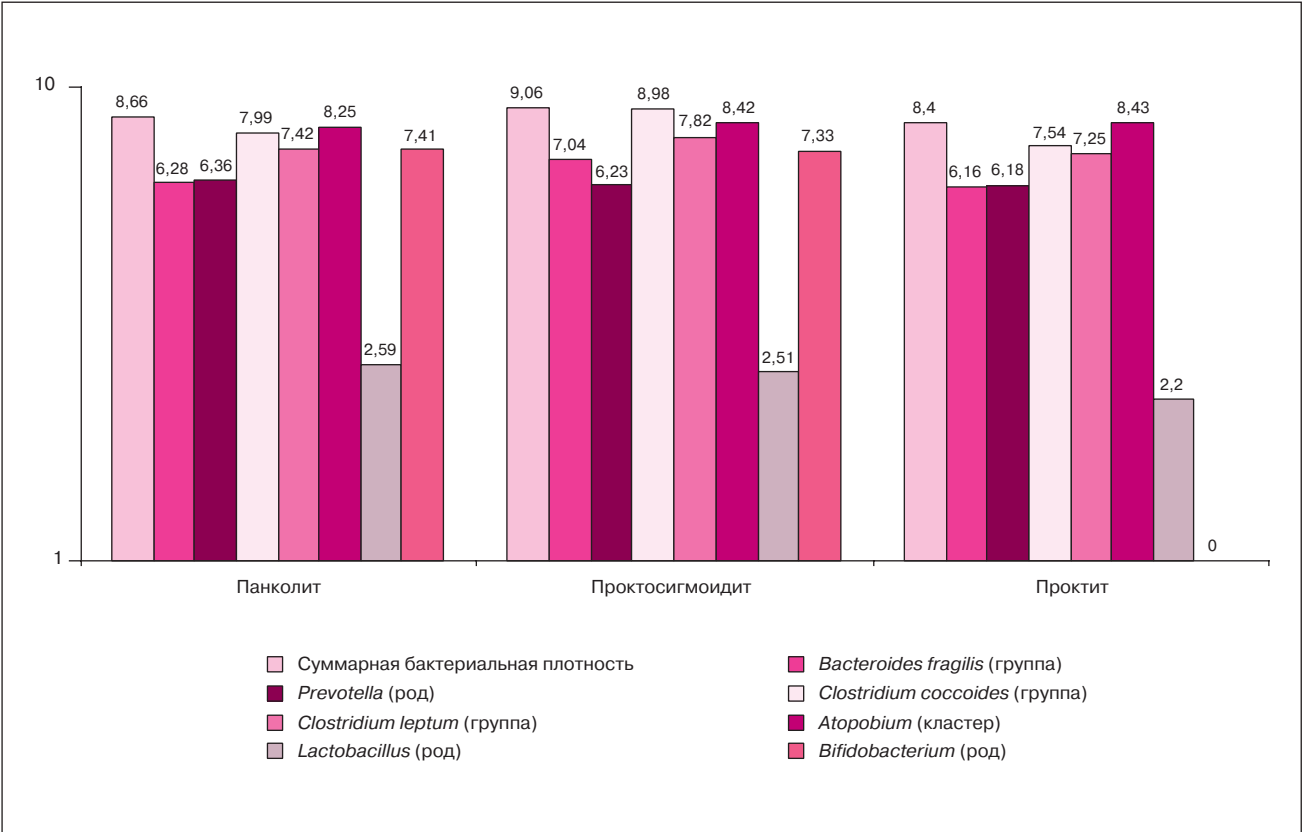


Рис. 2. Средние значения представителей индигенной микрофлоры в зависимости от распространенности патологического процесса у детей с неспецифическим язвенным колитом



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, качественный и количественный анализ состава пристеночной микрофлоры кишечника у детей с НЯК не показал статистически значимых различий суммарной бактериальной плотности между детьми, страдающими НЯК и группы контроля. Однако, в ходе исследования были выявлены качественные и количественные различия в составе пристеночной микрофлоры при различных формах течения НЯК у детей. Для пациентов с НЯК характерен относительно высокий уровень *C. coccoides* и *Lactobacillus* при некотором снижении бактериальной плотности *Bifidobacterium*, *B. fragilis* и *Prevotella*. Период обострения болезни характеризуется относительным повышением бактериальной плотности по сравнению с ремиссией. Максимальная бактериальная плотность отмечается у детей с низкой клинической активностью ($\log_{10} 8,65 \pm 0,28$). По мере повышения клинической активности показатели бактериальной плотности снижаются до $\log_{10} 8,46 \pm 0,63$, что связано с усилением агрессивности проводимого лечения, в том числе с назначением антибактериальной терапии.

Интересно, что у детей с высокой клинической активностью НЯК выявлена и более высокая бактериальная плотность *Lactobacillus* ($p < 0,01$), а также прямая сильная корреляция с повышением уровня СРБ ($r_s = 0,83$, $p < 0,001$), что указывает на участие *Lactobacillus* в патологическом процессе. Для объяснения выявленной зависимости необходимы дальнейшие исследования с учетом особенностей различных штаммов рода *Lactobacillus*, так как в настоящее время доказано, что разные штаммы лактобацилл оказывают различный по степени выраженности иммуномодулирующий эффект. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что лактобациллы могут участвовать в процессе распознавания макрофагами и даже способны активировать фактор транскрип-

ции NF-κB, однако, в норме развитие иммунного ответа подавляется [8].

Частота встречаемости *Bifidobacterium* у детей с НЯК составила 43% случаев, и 25% — в группе контроля. Однако при высокой клинической активности у детей с НЯК было отмечено практически полное отсутствие *Bifidobacterium*, то есть значения *Bifidobacterium* были ниже порогового уровня чувствительности метода. Вместе с тем была выявлена прямая сильная корреляция бифидобактерий с низкой активностью заболевания ($r_s = 0,79$, $p < 0,05$). Анализ лабораторных показателей показал, что для пациентов с НЯК характерна прямая сильная корреляция *Bifidobacterium* ($r_s = 0,78$, $p < 0,05$) с уровнем IgM в сыворотке крови, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунитета.

На сегодняшний день известно, что лакто- и бифидобактерии обладают иммуногенными свойствами и способны стимулировать врожденный и приобретенный иммунитет. В норме иммунный ответ слизистой оболочки кишечника ограничен, характеризуется иммунологической толерантностью к представителям индигенной микрофлоры (в первую очередь лакто- и бифидобактериям), одновременно сохраняя способность адекватно реагировать на патогенные микроорганизмы. Иммунологическая толерантность является одним из компонентов иммунного «покоя». Отклонения от этого состояния и, в частности, генетически детерминированные патологические иммунные ответы на антигены, находящиеся в просвете кишечника, могут приводить к развитию воспалительных заболеваний кишечника.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о нарушении иммунологической толерантности к представителям нормальной микрофлоры ЖКТ, что является предпосылкой для более осторожного применения пробиотических препаратов у пациентов с данной патологией, особенно при высокой активности болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium Medicum. Прил. — 2002; 4 (6): 17–20.
2. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Неспецифический язвенный колит у детей // Consilium Medicum. Прил. — 2002; 4 (6): 16–19.
3. Prantera C., Berto E., Scribano M. et al. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998; 30: 602–606.
4. Prantera C., Kohn A. Proposed measures of disease activity: how useful are they? — New York, NY: Marcel Dekker Inc, 1996. — P. 187–97.
5. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. — 2005; 308: 1635–1638.
6. Matsuki T., Watanabe K., Fujimoto J. et al. Development of 16S rRNA-gene-targeted group-specific primers for the detection and identification of predominant bacteria in human feces // Appl. Environ. Microbiol. — 2002; 68: 5445–5451.
7. Matsuki T., Watanabe K., Fujimoto J. et al. Use of 16S rRNA gene-targeted group-specific primers for real-time PCR analysis of predominant bacteria in human feces // Appl. Environ. Microbiol. — 2004; 70: 7220–7228.
8. Miettinen M., Lehtonen A., Julkunen L. et al. Lactobacilli and streptococci activate NF-κB and STAT signaling pathways in human macrophages // J. Immunol. — 2000; 164: 3733–3740.



Инновационная двухэтапная система вскармливания недоношенных детей от фармацевтической компании Abbott

Новинка!

- Эффективность и безопасность применения **Similac Special Care** и **Similac NeoSure** подтверждены более чем в 55 клинических исследованиях
- **Similac Special Care** соответствует рекомендациям FDA, ADA и CDC по замене сухих смесей для кормления недоношенных детей в ОИТ на жидкие смеси¹⁻³
- Недоношенные дети после выписки из стационара должны получать специализированную смесь в течение первого года жизни (**ESPGHAN Committee on Nutrition**)⁴



- Similac Special Care** – жидкая, готовая к употреблению смесь для вскармливания недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела **в родильных домах и стационарах**
 - Similac NeoSure** – единственная смесь, специально разработанная для питания недоношенных детей **после выписки** из родильного дома в течение первого года жизни
- ★ Клинически доказанное улучшение развития речевой и зрительной функций, показателей роста и минерализации костной ткани^{5, 6}
 - ★ Повышенный уровень безопасности благодаря снижению риска микробной контаминации смеси (**Similac Special Care**)
 - ★ Повышенный до оптимального уровень содержания пищевых веществ по сравнению со стандартными смесями (**Similac NeoSure**)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ВАЖНО: грудное молоко – лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять как можно дольше.

Similac Special Care произведен в Канаде. Свидетельство о государственной регистрации: № 77.99.19.5.Y.2376.4.10 от 16.04.2010 г.

Similac NeoSure произведен в Испании. Свидетельство о государственной регистрации: № 77.99.19.4.Y.8819.9.09 от 16.09.2009 г.

1. Robbins ST, Beker LT. Infant feedings: Guidelines for Preparation of Formulas and Breastmilk in Health Care Facilities. http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition_1562_ENU_HTML.htm
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2001. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5114a1.htm>. Accessed 6/16/09 3. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product-SpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm>. Accessed 10/20/09 4. Aggett P.J., et al., JPN 42:596-603, 2006 5. O'Connor DL, et al. Pediatrics. 2001; 108: 350-371 6. Groh-Wargo S, et al. Pediatr Res. 2005;57:712-718



 **Abbott**

Л.И. Захарова, Н.С. Кольцова

Самарский государственный медицинский университет

Современные достижения раннего неонатального питания недоношенных детей

Контактная информация:

Захарова Людмила Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Самарского государственного медицинского университета, главный нештатный неонатолог МЗ Самарской области

Адрес: 443095, Самара, ул. Ташкентская, д. 159, тел.: (846) 959-45-11, e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

Статья поступила: 16.05.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Статья посвящена проблеме выхаживания, сохранения жизни, здоровья и нервно-психического развития детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Были обследованы 25 недоношенных детей в возрасте от 0 до 4 недель жизни. Критериями включения были дети 28–34 недель гестации, массой тела от 1000 до 1850 г. Энтеральное питание состояло из специализированной смеси с пребиотиками (через 6 ч после рождения через зонд капельно), с достижением к возрасту 10–12 суток объема 150 мл/кг в сут. По результатам наблюдения, максимальная потеря массы тела отмечалась на $4,0 \pm 1,5$ сутки. Восстановление первоначальной массы тела происходило, в среднем, на 13-е сутки. Среднесуточная прибавка массы составляла 14,0 г/кг в сут, что свидетельствовало о хорошем усвоении пищевых веществ и высокой энергетической ценности смеси. По результатам лабораторных исследований было отмечено снижение уровня незэстерифицированных жирных кислот, медленное угасание синтеза α -фетопротейна. Таким образом, использование специализированной смеси с пребиотиками у данной категории младенцев обеспечивает оптимальные темпы нарастания массы тела и моделирует показатели белково-липидного метаболизма в сыворотке крови по анаболическому варианту.

Ключевые слова: недоношенные дети, дети с экстремально низкой массой тела при рождении, вскармливание, выхаживание.

Благодаря значительным достижениям перинатальной медицины в определении жизнеспособности недоношенного ребенка нижние значения гестационного возраста, массы и длины тела в настоящее время снижены до 22–24 нед, 500 г, 25 см, соответственно. В связи с этим повышается медико-социальное значение проблемы выхаживания, сохранения жизни и, особенно, должного уровня здоровья и нервно-психического развития детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (ниже 1000 г) и очень низкой массой тела (ОНМТ; от 1000 до 1500 г).

Обоснование методических подходов. Одним из эффективных подходов к достижению стабильной функциональной компенсации недоношенных детей, достигнутых после проведения их ранней и интенсивной комплексной реабилитации, является грамотная организация неонатального питания. По данным Г.В. Яцык (1998), Ю.И. Барашнева (2001) и др. [1], перинатальная патология у недоношенных детей с развитием неврологического дефицита и хронических заболеваний после достижения транзиторной клинической стабилизации состояния в периоде новорожденности имеет прогностическое значение.

L.I. Zakharova, N.S. Koltsova

Samara State Medical University

Modern achievements in early neonatal feeding of preterm infants

The article focuses on the issue regarding the survival, preservation of life, health and neuropsychic development of infants with extremely low birth weight. 25 preterm infants aged 0 to 4 weeks were studied. The inclusion criteria were infants aged 28–34 weeks of gestation, with weights ranging from 1,000 to 1,850 g. Enteral feeding consisted of specialized formula with prebiotics (6 hours after birth through a drip feeding tube), increasing to 150 ml/kg a day by the age of 10–12 days. The study results demonstrated that the maximum weight loss was recorded on day 4, $4,0 \pm 1,5$. The original body weight was restored, on average, on day 13. The average daily weight gain was 14,0 g/kg a day which evidenced good digestion of nutrients and high energy value of the formula. The results of lab tests showed a reduced level of nonesterified fatty acids, a slow waning of α -fetoprotein synthesis. Using a special formula with prebiotics on this category of infants, therefore, provides optimal rate of body weight growth and models protein lipid metabolism in blood serum after the anabolic pattern.

Key words: preterm infants, infants with extremely low birth weight, feeding, special care.

Пре
Nutrilon

СООТВЕТСТВУЕТ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ
ESPGHAN
2009

Раннее рождение требует особой заботы



Специальное
питание для
недоношенных
и маловесных
детей

Тщательно подобранный состав полностью удовлетворяет потребности новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела

Nutrilon Pre, с уникальным комплексом пребиотиков Immunofortis, оказывает двойное положительное влияние на здоровье детей:

- способствует формированию нормальной микрофлоры кишечника, увеличивает количество бифидобактерий и снижает число патогенных бактерий
- улучшает переносимость пищевой нагрузки

Состав Nutrilon Pre отвечает рекомендациям 2006 года Комитета по питанию ESPGHAN*



Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Pre Nutrilon используется как заменитель грудного молока, если грудное вскармливание невозможно. Pre Nutrilon может использоваться для удовлетворения дополнительных потребностей недоношенного ребенка в дополнение к грудному молоку.

Количество смеси для недоношенного ребенка должен определять врач. Несоблюдение инструкций по приготовлению смеси может нанести вред здоровью ребенка.
* C. Agostoni et al, Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee in Nutrition, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2010)

диентное течение. Так, к 18 мес жизни, в дошкольном и младшем школьном возрасте у них вновь проявляются (или продолжают) неврологические, а также поведенческие и функциональные расстройства.

В продолженном мультицентровом исследовании недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1850 г [2] и детей, достигших 6–7-летнего возраста, определена положительная корреляция уровня нервно-психического и речевого развития с прибавкой массы тела за первый месяц жизни. С позиции доказательной медицины можно расценивать этот показатель как важный фактор, определяющий нервно-психическое развитие, особенно когнитивные способности недоношенных детей. В настоящее время сформулирована важная проблема — организация достаточного питания недоношенных детей в раннем неонатальном и неонатальном периодах жизни, в т.ч. грамотная нутритивная поддержка в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В решении этой проблемы важны организационные подходы и их физиологическое обоснование [3, 4]. В нашей стране, по данным перинатального аудита, в родильных домах и отделениях выхаживания до недавнего времени придерживались принципов отсроченного назначения питания недоношенным новорожденным. Отмечалось недостаточное использование элементов парентерального питания, не учитывались потребности недоношенных детей в витаминах и микронутриентах, а при отсутствии грудного молока продолжалось использование стандартных молочных смесей, малопригодных для вскармливания таких младенцев [5–7].

В прежних рекомендациях для уменьшения отека жизненно важных органов обосновывался режим «физиологического голода и жажды» в первые 6–18 часов жизни [8]. Неонатологи видели определенный клинический эффект прежде всего у родившихся в асфиксии, с нарушениями гемодинамики. Однако, по мере достижения успехов в первичной реанимации новорожденных с предупреждением тяжелой степени асфиксии, широкое использование прежних рекомендаций оказалось нефизиологичным. Возникла новая проблема — обеспечение не только выживания, но и качества здоровья и нормального нервно-психического развития недоношенных детей.

Научным обоснованием для ее решения являются фундаментальные данные об особенностях перинатального нейроонтогенеза [9], а также перинатальной психологии. У ребенка, не приложенного к груди матери сразу после рождения, невозможно формирование полноценного импринтинга сосательного поведения. Сосательный автоматизм, выработанный внутриутробно, является венцом всей генетической программы рождения, который превращается в реальное сосание только при предъявлении сразу после рождения соска материнской груди. Акт сосания — базис для всех последующих рефлексов [9]. Его длительное отсутствие — это триггер отклонений в последующем нервно-психическом развитии. В частности, в развитии нервно-рефлекторных умений с участием артикуляционной группы мышц. Мы думаем, что в этом кроется одна из причин частых задержек речевого развития и других речевых дисфункций у недоношенных детей. Чтобы обойти невозможность раннего прикладывания глубоконедоношенных детей к груди матери, рекомендуется использовать новые технологии «непитательного» прикладывания к груди даже детей, вскармливаемых через зонд [10]. Кроме того, мы рекомендуем методику точечного массажа артикуляционной группы мышц и максимальное сокращение периода раздельного пребывания матери и ребенка.

Другая проблема, выявленная в организации вскармливания глубоко недоношенных детей, — недостаточный объем молочного питания в раннем неонатальном периоде, что следует преодолевать, своевременно назначая парен-

теральное питание (ПП) дополнительно к минимальному энтеральному питанию (ЭП).

В научной литературе ведется дискуссия о раннем парентеральном питании с нагрузкой аминокислотами с первого дня жизни. Это важно, т.к. целью питания недоношенного ребенка является достижение скорости постнатального роста, соответствующего таковому у внутриутробного плода аналогичного гестационного возраста (Американская ассоциация педиатров, 1998). Большинство недоношенных детей после рождения отстают от внутриматочной скорости роста из-за гормонального родового стресса с катаболической направленностью обмена, неотработанных подходов к питанию в раннем неонатальном периоде, а также наличия заболеваний и катаболического влияния применяемых медикаментов (стероиды и др.). В дискуссии высказываются опасения о нетолерантности и токсичности аминокислот, назначаемых с первого дня жизни. Однако аминокислоты поступают к плоду через плаценту в избыточном количестве, которое используется им в энергетических целях через окисление аминокислот, при этом повышение уровня мочевины отражает именно этот процесс, а не нарушение толерантности к белковой нагрузке. Наконец, по данным рабочей группы по питанию (ВОЗ, 2006), раннее обеспечение внутривенными аминокислотами способствует лучшему росту и неврологическому развитию в возрасте 18 мес. Если цель питания недоношенного ребенка — достичь развития фетального плода, то при 24–25 нед гестации требуется 3,75–4,0 г/кг белка в сут, при 27–28 нед — 3,5 г/кг в сут (Рим, 2008). Сохранить запас эндогенного белка при отсутствии ЭП можно, если начать внутривенное введение аминокислот с первого дня жизни в составе полного ПП.

В то же время велика роль минимального «трофического» ЭП, т.к. последствия полного парентерального питания при отсутствии энтерального ассоциируются с сепсисом, атрофией слизистой оболочки кишечника, способствующей транслокации бактерий из желудочно-кишечного тракта, с системным воспалительным ответом, недостатком трофических гормонов, снижением содержания IgA в пейеровых бляшках [11]. При этом главным фактором риска транслокации бактерий является не само парентеральное питание, а полное отсутствие энтерального. Грудное молоко, особенно молозиво с его ценными иммунобиологическими и питательными свойствами, является самым оптимальным решением многих проблем недоношенных детей с ЭНМТ — инфекционно-воспалительных (сепсис, некротизирующий энтероколит), гастроинтестинальных (пищевая интолерантность), неврологических (внутрижелудочковые кровоизлияния), а также отставания в нервно-психическом развитии. Однако, гипогалактия у преждевременно родивших женщин, особенно на молозивном этапе лактации, заставляет обратиться к специализированным адаптированным смесям для недоношенных детей. Всем требованиям к их составу отвечает смесь PRE-NUTRILON с пребиотиками ImmunoFortis: повышенное содержание сывороточно-предоминантного белка, наличие нуклеотидов, пребиотический эффект за счет галактоолигосахаридов (ГОС) и фруктоолигосахаридов (ФОС) в соотношении 90:10, наличие в жировом компоненте 20% среднецепочечных триглицеридов, баланс полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и альфа-линоленовой) в соотношении 7:1, оптимальное содержание витаминов и микронутриентов, необходимых для созревания эпителиальных и энтодермальных тканей (вит. А, Е, Д₃, К, группы В, С, карнитин, таурин, селен, йод, железо, цинк). По данным исследования, проведенного ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий» (2007), при достижении объема этой смеси до 150 мл/кг в сут потребность недоношенных детей в белке восполняется так же, как у внутриутробного плода этих сроков гестации — 3,75 г/кг в сут [12].

Целью наших исследований, проведенных в течение 2007–2009 гг. в неонатологических отделениях ПЦ на базе СОКБ им. М.И. Калинина, было установить клиническую эффективность вскармливания недоношенных детей первых четырех недель жизни специализированной смесью PRE-NUTRILON.

Задачи исследования: проследить динамику массы тела, содержания в сыворотке крови глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК); установить варианты постнатальной динамики уровней α -фетопротеина и альбумина в сыворотке крови.

В исследование было включено 25 недоношенных детей первых 4 нед жизни. Критерии включения: роды на 28–34-й нед гестации, масса тела при рождении — от 1000 до 1850 г, возраст от 1 дня до 4-х нед. Критерии исключения: ЭНМТ, внутрижелудочковые кровоизлияния, тяжелая перинатальная патология. Дети находились в отделении реанимации и интенсивной терапии с диагнозами: среднетяжелый респираторный дистресс-синдром, потребовавший проведения респираторной поддержки ($n = 4$), внутриутробная пневмония ($n = 1$), транзиторное тахипноэ ($n = 6$). 20 детей перенесли асфиксию в родах, с неврологическими синдромами гипервозбудимости (4 ребенка) и синдромом общего угнетения (12 младенцев). Задержка внутриутробного развития отмечалась у 5 детей по гипотрофическому варианту, гипербилирубинемия недоношенных — у 9. По мере стабилизации состояния пациенты переводились в отделение второго этапа выхаживания недоношенных. Комплекс мероприятий по обследованию и выхаживанию детей соответствовал стандарту, с частичным парентеральным питанием в первую неделю жизни. Режим энтерального питания: начало через 6 часов после рождения (через зонд капельно), с достижением к возрасту 10–12 суток объема 150 мл/кг в сут (по 10–20 мл 10–8 раз в сут), что соответствует обеспечению белком в объеме 3,75 г/кг в сут, жирами — 6,6 г/кг в сут, углеводами — 11,4 г/кг в сут, энергией — 120 ккал/кг в сут, то есть достаточного для поддержания внутриутробного темпа роста. Специальные исследования проводились методом РИА (α -фетопротеин) и флуоресцентных зондов (сывороточный альбумин) в сыворотке крови.

Ориентируясь на динамику массы тела, как на интегративный показатель направленности обмена веществ, мы отметили, что максимальная потеря массы тела отмечалась на $4,0 \pm 1,5$ сут (от 2 до 7 сут) и составляла $6,5 \pm 2,4\%$. Восстановление первоначальной массы тела происходило в среднем на $13,0 \pm 3,2$ сут. Среднесуточная прибавка массы составляла $14,0$ г/кг в сут, что свидетельствовало о хорошем усвоении пищевых веществ и высокой энергетической ценности смеси. Анализируя метаболические показатели,

мы отметили характерную для недоношенных детей лабильность уровня гликемии со значительным повышением уровня НЭЖК в сыворотке крови только в первые 2 недели жизни ($1,76 \pm 0,2$ нмоль/л — $1,33 \pm 0,19$ нмоль/л), что сопровождалось транзиторным снижением коэффициента глюкоза/НЭЖК. Это, вероятно, связано с временным дефицитом энтерального усвоения энергии, поскольку НЭЖК являются главным субстратом энергообеспечения в периоде новорожденности [13] с сохранением «безопасного» уровня гликемии, необходимого для энергетического обеспечения мозга, эритроцитов и почек. С установлением среднесуточной прибавки массы тела в среднем по 25,2 г в сутки, наблюдалось снижение уровня НЭЖК до $0,67 \pm 0,12$ — $0,51 \pm 0,1$ нмоль/л, что свидетельствовало, по нашему мнению, об улучшении их утилизации при энерготратах и липогенезе. Одновременно начиналось формирование характерного внешнего вида глубоко недоношенного ребенка «позднего неонатального периода» с центрипетальным расположением подкожно-жирового слоя: «щечки хомячка», толстая шейная складка и др.

Уровень сывороточного альбумина увеличивался к 3-недельному возрасту при сохранении низких показателей эффективных концентраций альбумина и резерва связывания альбумина. Это сочеталось с медленным угасанием синтеза α -фетопротеина (со снижением его уровня с $427,6 \pm 51,6$ до $389,1 \pm 47,0$ МЕ/мл), что ранее установлено нами и для недоношенных детей, находящихся на грудном вскармливании [14] и свидетельствовало о затынутом периоде «переключения» печени на полноценную белково-синтетическую функцию.

Кормление изучаемой смесью с пребиотиками Immunofortis переносилось детьми хорошо, без проявлений функциональных расстройств пищеварения. Единичные эпизоды необильных срыгиваний отмечались лишь на фоне увеличения объемов кормления и быстро купировались при их временном уменьшении. Эпизодов кишечных колик, запоров и кожных аллергических реакций у детей не было.

Таким образом, кормление специализированной смесью PRE-NUTRILON с пребиотиками Immunofortis недоношенных детей 28–34 нед гестации с массой тела от 1000 до 1850 г в течение первых 4-х недель жизни свидетельствует о хорошем энтеральном усвоении нутриентов, что обеспечивает оптимальные темпы нарастания массы тела и моделирует показатели белково-липидного метаболизма в сыворотке крови по анаболическому варианту. Наблюдаемые дети хорошо переносят эту молочную смесь без проявления функциональных расстройств пищеварения. Этот вариант вскармливания может быть рекомендован недоношенным детям при отсутствии материнского грудного молока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яцык Г.В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей. — Москва, 2002. — 96 с.
2. Lucas A., Morley R., Cole T.J. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient // *BMJ*. — 1998; 317 (7171): 1481–7.
3. Захарова Л.И. Поздняя фаза постнатальной гормонально-метаболической адаптации недоношенных детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 1990. — 32 с.
4. Захарова Л.И., Порецкова Г.Ю. Постнатальная динамика α -фетопротеина в сыворотке крови недоношенных детей / *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя»*. — Москва, 2002. — С. 507–508.
5. Захарова Л.И., Кольцова Н.С. Проблемы организации питания недоношенных новорожденных / *Достижения научной педиатрии. Сборник научных работ*. — Самара, 2007. — С. 7–11.
6. Кольцова Н.С., Захарова Л.И. Организационные и социальные проблемы успешного грудного вскармливания. Актуальные проблемы регионального здравоохранения /

Материалы НПК, посвященной 85-летию Ивановской области. — Иваново, 2003. — С. 52–57.

7. Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Ладодо К.С. и др. Рациональное вскармливание недоношенных детей. — Москва, 2004. — 90 с.
8. Полякова Г.П., Новикова Е.Ч. Клинические аспекты адаптации новорожденных. — Москва, 1984. — 290 с.
9. Скворцов И.А. Перинатальный нейроонтогенез и патология нервной системы. — Москва, 2003. — 300 с.
10. Физиологические аспекты и стандарты выхаживания недоношенных детей / под. ред. Н.П. Шабалова. — СПб., 2005. — 95 с.
11. Wildhaber B. et al. Lack of enteral nutrition — effects on the intestinal immune system // *J. Surg. Res.* — 2005; 7: 225.
12. Антонов А.Г. и др. Отчет о клиническом применении смеси PRE-NUTRILON Immunofortis (ФГУ НЦ АГ и П). — Москва, 2007.
13. Вельтищев Ю.Е. и соавт. Обмен веществ у детей. — Москва, 1983.
14. Порецкова Г.Ю., Захарова Л.И. Возрастная динамика α -фетопротеина и альбумина в сыворотке крови недоношенных детей / *Материалы VIII Конгресса педиатров России*. — Москва, 2003. — С. 287.

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Н.Т. Воробьёва, Л.А. Шишло, М.М. Морозова, Т.Ю. Чепрасова

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Опыт применения отечественного аналога циклоспорина А

Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 09.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

В статье приведены результаты важного для российской фармацевтической промышленности исследования — оценки эффективности и безопасности циклоспорина А отечественного производства. Проведен сравнительный анализ фармакокинетики, гепато-, миело- и нефротоксичности циклоспорина А отечественного производства и аналога от компании Новартис у пациентов с аллотрансплантатом почки. Убедительно продемонстрирована сопоставимость практически по всем исследуемым параметрам при двухнедельном приеме отечественного циклоспорина А.

Ключевые слова: циклоспорин, эффективность, безопасность, иммуносупрессия, трансплантация почки.

Циклоспорин А (ЦСА) стали применять в качестве иммуносупрессивного препарата с 1972 г. Он представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. На клеточном уровне он блокирует образование и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин 2 — фактор роста Т лимфоцитов. В отличие от цитостатиков, циклоспорин А не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов [1–4]. У нас в стране циклоспорин А (Сандиммун-Неорал, Новартис, Швейцария) был включен в протокол иммунодепрессии в 1984 г., что способствовало значительному улучшению результатов пересадки почки.

В настоящее время в России проводится политика, направленная на развитие отечественной фармацев-

тической промышленности. В частности, решено наладить выпуск отечественных иммунодепрессантов, которые по своим качествам не уступали бы их зарубежным аналогам. В контексте данной политики отечественная компания «ОАО МИР-ФАРМ» выпустила аналог зарубежного циклоспорина А под названием Оргаспорин. Клиническое исследование (фаза III) данного препарата было проведено в отделении трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

Целью исследования явилась оценка безопасности, фармакокинетики и токсичности циклоспорина А отечественного производства у пациентов после аллотрансплантации почки.

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, N.T. Vorobieva, L.A. Shishlo, M.M. Morozova, T.Yu. Cheprasova

The Russian Research Centre of Surgery named after B.V. Petrovsky of RAMS, Moscow

Case study of using the domestic analogue of cyclosporine A

The article illustrates results of an important trial for the Russian pharmaceutical industry, an assessment of the efficacy and safety of domestic immunosuppressive medication Cyclosporine A. A comparative analysis was made of pharmacokinetics, hepato-, myelo- and renal toxicity of domestic Cyclosporine A and Novartis-manufactured Cyclosporine A in patients with a renal allotransplant. The authors convincingly demonstrated the comparability by practically all studied parameters after a 2-week administration of the domestic analogue.

Key words: Cyclosporine A, efficacy, safety, immunosuppression, kidney transplantation.

В исследование было включено 5 больных в возрасте от 8 лет до 51 года. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При мониторинге проводимого исследования были использованы следующие инструментально-лабораторные данные:

- для определения характера фармакокинетики определяли концентрацию ЦСА в крови с последующим вычислением площади под кривой «концентрация-время» (AUC);
- для оценки гепатотоксического эффекта определяли сывороточные уровни билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, γ -ГТП;
- для оценки нефротоксического воздействия определяли креатинин крови и суточную экскрецию белка с мочой;
- для контроля миелотоксического действия — уровень гемоглобина крови, число форменных элементов крови;
- для оценки воздействия препарата на морфологию аллотрансплантата почки и ее внутриорганную гемодинамику проводилась дуплексная сонография трансплантата.

Сандиммун Неорал назначали на следующий день после трансплантации. Доза препарата зависела от его концентрации в сыворотке крови и варьировала

от 25 до 250 мг в сут в 2 приема (с интервалом 12 ч). Перевод больных на отечественный аналог осуществляли через 2–7 мес после аллотрансплантации почки без изменения дозы. Весь период клинического исследования занимал 4 недели: 1 неделя — до перевода больного на Оргаспорин, 2 недели — прием данного препарата и 1 неделя — после возобновления приема пациентом циклоспорина фирмы Новartis.

На протяжении всего периода клинического исследования ни у одного больного не появилось новых жалоб. У одного пациента был удален аллотрансплантат (почка от трупного донора). Причина гибели трансплантата — острое стероидрезистентное отторжение, подтвержденное данными морфологического исследования биоптата. Осложнение развилось в середине периода приема отечественного ЦСА. У трех больных трансплантаты продолжают функционировать и в настоящее время, самочувствие больных удовлетворительное. Один больной погиб через 14 мес после пересадки почки от генерализации мочевого инфекции.

Фармакокинетика. Для мониторинга фармакокинетики всем больным проводили почасовое исследование концентрации ЦСА в сыворотке крови по 12 точкам (табл. 2). Уже при первом взгляде на таблицу видно, что величины между рядами различаются очень слабо.

Таблица 1. Характеристика больных, участвовавших в клиническом исследовании

№	Пол	Возраст	Диагноз	Дата АТП	Донор
1	Ж	8 лет	Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс	21.05.2008	Мать
2	М	51 год	Хронический гломерулонефрит	31.01.2009	Труп
3	Ж	16 лет	Гипоплазия почек	26.05.2008	Отец
4	Ж	15 лет	Фокально-сегментарный гломерулосклероз	13.05.2008	Отец
5	М	17 лет	Обструктивная уропатия	08.09.2008	Труп

Примечание. Ж — женский; М — мужской; АТП — аллотрансплантация почки.

Таблица 2. Почасовая концентрация циклоспорина в крови (нг/мл) в 12 точках

Препараты	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Сандиммун 1	91	323	445	286	260	221	165	150	131	118	99	101
Оргаспорин 1	77	440	412	299	238	203	225	192	110	103	97	86
Оргаспорин 2	86	287	348	294	225	179	137	122	117	108	99	102
Сандиммун 2	68	259	237	214	190	194	127	96	84	70	65	61

Примечание. Сандиммун 1 и Сандиммун 2 — неделя до и после перехода на прием отечественного циклоспорина; Оргаспорин 1 и Оргаспорин 2 — 1-я и 2-я недели приема отечественного циклоспорина; T0–T11 — время в часах, прошедшее после утреннего приема циклоспорина.

Для более детального анализа 2-недельный период приема больными отечественного ЦСА разделили на две равные части. Концентрации ЦСА, полученные в первую неделю этого периода, сравнивали с концентрациями ЦСА, принимаемого до конверсии больных на отечественный аналог (рис. 1).

Разница переменных оказалась статистически недостоверна ($t = 0,87$, $p > 0,05$), а корреляция между рядами переменных была высока ($r = 0,94$, $p < 0,001$).

Аналогичный сравнительный анализ концентраций ЦСА был проведен на фоне приема отечественного препарата на протяжении второй недели и в первую неделю после возобновления приема ЦСА от компании Новартис (рис. 2).

При статистической обработке данных разница между рядами переменных также оказалась недостоверной ($t = 0,29$, $p > 0,05$), между ними наблюдалась четкая прямая зависимость ($r = 0,94$, $p < 0,001$).

Представляет безусловный интерес сравнение почасовых концентраций Неорала до и после перевода больных на Оргаспорин (рис. 3). В данном случае выявлены вышеуказанные взаимосвязи ($t = 0,13$, $p > 0,05$; $r = 0,93$, $p < 0,001$).

И наконец, заключительный этап анализа — сравнение динамики концентраций Оргаспорина во время 1-й и 2-й недель приема. Результаты исследования, представленные на рис. 4, отражают вышеуказанную закономерность.

Сопоставление величин площади под кривой «полная версия» (AUC) и площади под кривой, рассчитанной по ограниченному числу точек (AUC-abbreviated) (табл. 3), показало, что величины этих параметров уменьшаются при назначении ЦСА разных производителей, однако и в данном случае разница также статистически недостоверна. Следовательно, можно утверждать, что фармакокинетика у Сандиммуна

Рис. 1. Динамика концентраций Сандиммуна и Оргаспорина в крови на начальных этапах исследования

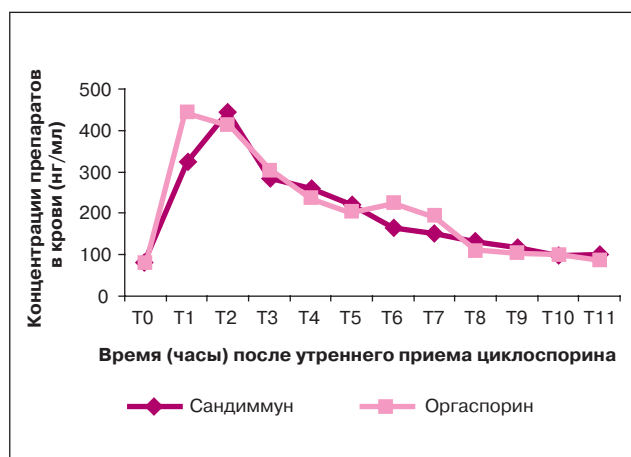


Рис. 2. Сравнительная динамика почасовых концентраций Оргаспорина (2-я неделя приема) и последующего Сандиммуна

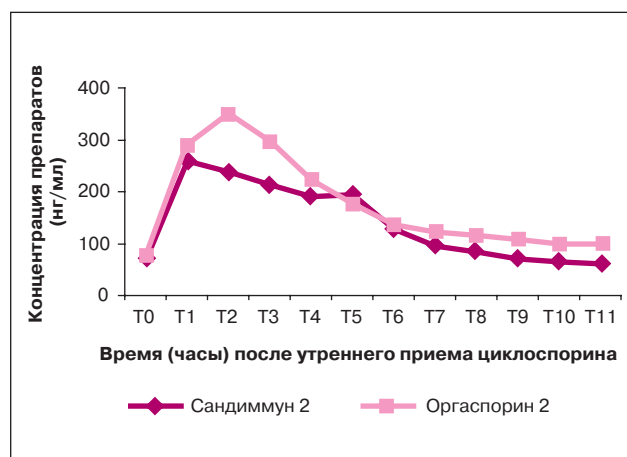


Рис. 3. Сравнительная динамика почасовых концентраций Сандиммуна до и после лечения Оргаспорином

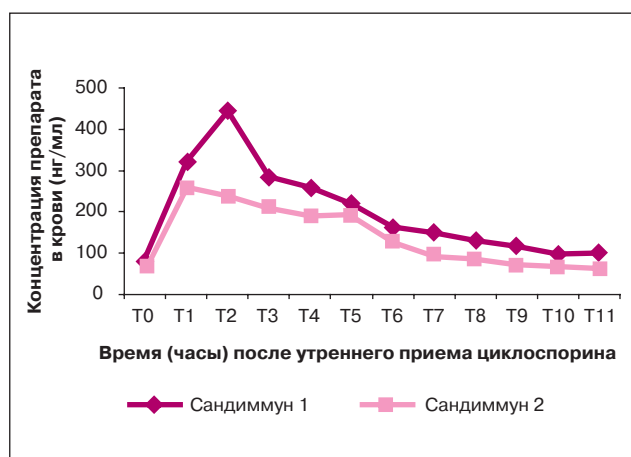


Рис. 4. Сравнительная динамика почасовых концентраций Оргаспорина во время 1-й и 2-й недель приема препарата

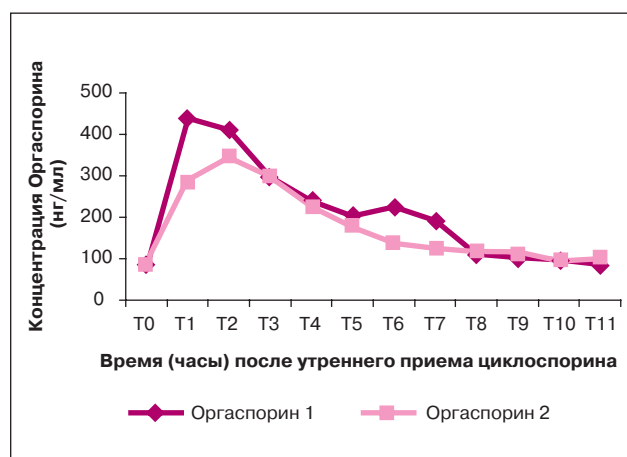


Таблица 3. Динамика величины полной (AUC) и укороченной (AUC-abbreviated) версий площади под кривой

Этапы исследования	AUC (M ± m)	AUC — abbreviated (M ± m)
Сандиммун	2469 ± 289,8	2544 ± 418,0
Оргаспорин — 1-я неделя	2422 ± 472,3	2331 ± 883,3
Оргаспорин — 2-я неделя	1629 ± 215,4	1702 ± 247,6
Сандиммун после Оргаспорина	2184 ± 245,6	2166 ± 234,0

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови во время клинического исследования циклоспорина А

Параметр	Сандиммун 1 (первая неделя до конверсии)	Оргаспорин 1 (первая неделя приема)	Оргаспорин 2 (вторая неделя приема)	Сандиммун 2 (возобновление приема)
Билирубин, ммоль/л	10,88 ± 3,2	11,22 ± 1,9	10,62 ± 2,1	11,05 ± 1,7
АСТ, Ед/л	29,8 ± 24,5	31,8 ± 28,1	50,5 ± 53,1	26,0 ± 12,6
АЛТ, Ед/л	26,8 ± 18,6	38,0 ± 26,9	46,0 ± 40,4	29,8 ± 21,0
Глюкоза, ммоль/л	6,0 ± 1,6	5,8 ± 1,3	6,3 ± 1,9	7,0 ± 1,9
ЛДГ	906,5 ± 53,0	907,5 ± 101,1	760,0 ± 168,3	707,5 ± 160,5
γ-ГТП	53,0 ± 57,2	56,0 ± 52,6	39,5 ± 37,0	42,0 ± 43,3

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; γ-ГТП — γ-глутамилтранспептидаза.

Таблица 5. Динамика показателей «красной» и «белой» крови

Параметры	Сандиммун (первая неделя до конверсии)	Оргаспорин (первая неделя приема)	Оргаспорин (вторая неделя приема)	Сандиммун (возобновление приема)
Гемоглобин (г/л)	109,2 ± 8,8	108,8 ± 2,8	104,75 ± 4,7	105,25 ± 9,1
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,1	4,0 ± 0,3
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	256,3 ± 83,2	252,3 ± 155,2	223,7 ± 55,2	240,0 ± 20,7
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	3,5 ± 0,5	3,6 ± 1,0	3,0 ± 0,8	4,1 ± 1,2
Лимфоциты (%)	16,8 ± 7,4	18,8 ± 1,8	20,2 ± 2,8	21,2 ± 2,7

Неорала и Оргаспорина практически одинакова (похожесть кривых и выраженная корреляционная зависимость ($r = 0,93-0,94$).

Гепатотоксичность. По результатам, представленным в табл. 4, видно, что на фоне приема отечественного ЦСА происходило некоторое увеличение (клинически не значимое) сывороточных уровней АСТ и АЛТ, а при возобновлении приема зарубежного аналога наблюдалось снижение уровня этих ферментов. Что касается уровней глюкозы и билирубина,

то здесь отрицательной динамики не наблюдалось. Следовательно, можно говорить о некоторой гепатотоксичности отечественного ЦСА, однако короткий период его приема (2 недели) не позволяет утверждать это достоверно.

Миелотоксическое действие. Результаты, представленные в табл. 5, указывают на то, что ни у одного из изучаемых показателей не наблюдалось отрицательной динамики. Следовательно, на основании данных нашего исследования мы можем сказать, что отече-

ственный ЦСА за исследуемый период не оказал миелотоксического эффекта.

Нефротоксичность. На фоне приема отечественного ЦСА не отмечалось ни повышения уровня суточной экскреции белка с мочой, ни нарастания степени азотемии, более того, можно даже заметить положительную динамику (табл. 6).

Линии тренда четко показывают положительную динамику со стороны этих показателей.

Как было сказано выше, для того, чтобы изучить влияние отечественного ЦСА на морфологию трансплан-

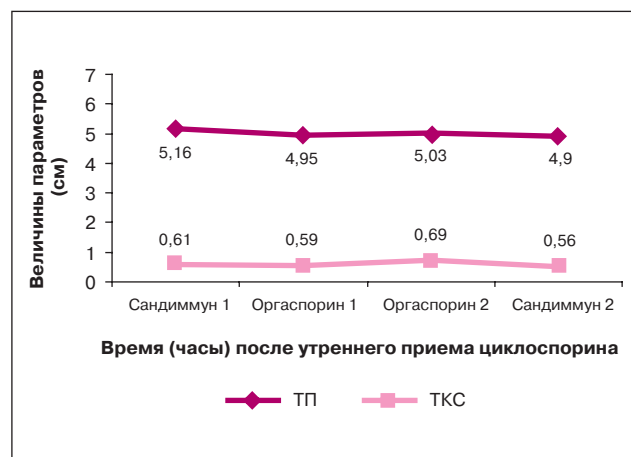
тата и его внутриорганный гемодинамику, нами была использована дуплексная сонография — оценивали толщину почки и коркового слоя. Для описания внутриорганной гемодинамики был использован индекс резистивности в почечной, междолевой и дуговой артериях.

Представленные на рис. 5 данные убедительно демонстрируют отсутствие какой-либо динамики по стороны указанных параметров. Аналогичная картина наблюдается и со стороны параметров гемодинамики аллотрансплантированных почек (рис. 6).

Таблица 6. Динамика уровней креатинина крови и суточной протеинурии

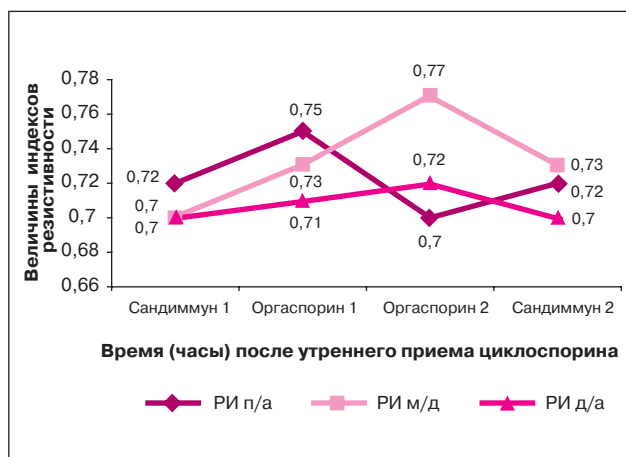
Параметры	Сандиммун (первая неделя до конверсии)	Оргаспорин (первая неделя приема)	Оргаспорин (вторая неделя приема)	Сандиммун (возобновление приема)
Протеинурия, мг/сут	197 ± 65	185 ± 122	234 ± 141	152 ± 61
Креатинин, мкмоль/л	91,4 ± 39,6	96,4 ± 51,9	71,0 ± 20,0	76,5 ± 25,2

Рис. 5. Динамика параметров ультразвуковой морфологии аллопочки в процессе исследования



Примечание. ТП — толщина почки; ТКС — толщина коркового слоя.

Рис. 6. Динамика параметров кровотока в аллопочке



Примечание. РИ — индекс резистивности; п/а — почечная артерия; м/д — междолевая артерия; д/а — дуговая артерия.

Таблица 7. Концентрация циклоsporина в сыворотке крови у пациента М.

Препараты	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	AUC	abrAUC
Сандиммун 1	124	186	527	422	350	283	202	187	164	142	127	129	2843	2765
Оргаспорин 1	103	519	452	386	—	170	148	170	155	129	128	114	2474	2929
Оргаспорин 2	117	344	303	259	248	198	185	159	157	138	132	101	2341	2253

Примечание. Сандиммун 1 — неделя до перехода на прием отечественного циклоsporина; Оргаспорин 1 и Оргаспорин 2 — 1-я и 2-я недели приема отечественного циклоsporина; T0–T11 — время в часах, прошедшее после утреннего приема циклоsporина; AUC — полная версия площади под кривой; abrAUC — укороченная версия площади под кривой.

Таким образом, отечественный ЦСА не оказывает какого-либо острого (за исследуемый короткий период) влияния на ультразвуковую морфологию и органную гемодинамику аллотрансплантированных почек. Потеря трансплантата в результате резистентного к терапии острого отторжения у одного из пациентов во время приема отечественного ЦСА произошла в результате недостаточности иммуносупрессии (табл. 7). Концентрация циклоспорина, хотя и снизилась на фоне конверсии ЦСА на отечественный аналог, но все же находилась в рамках протокола (AUC около 2000 нг/мл в час). Ответственность за острое отторжение, таким образом, лежит скорее на недостаточно эффективном протоколе иммуносупрессии, чем на самом препарате.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U. et al. Biological effects of Cyclosporine A: a new antilymphocytic agent // Agents Actions. — 1976; 6: 468–475.
2. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al. FK-506 — a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics // J. Antibiot. (Tokio). — 1987; 40: 1249–1255.

Таким образом, на основании проведенного в отделении трансплантации почки РНЦХ РАМН препарата Оргаспорин можно сделать следующие выводы:

- препарат можно считать безвредным (при кратковременном приеме);
- при соблюдении терапевтических концентраций в сыворотке крови препарат не обладает острой нефро- или гепатотоксичностью;
- не оказывает выраженного воздействия на ультразвуковую морфологию, а также органный и внутри-органый кровоток аллотрансплантата почки;
- зарубежный циклоспорин и его отечественный аналог имеют практически одинаковую площадь под кривой концентраций препаратов в крови, т.е. оба препарата обладают одинаковой фармакокинетикой.

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

СИНГУЛЯР[®]†
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}



Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом, которым
показан **СИНГУЛЯР[®]†**

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

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

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного
препарата **СИНГУЛЯР[®] / SINGULAR[®]**
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.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой астмы и 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 аллергическими ринитами. Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

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

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы. СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

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

Передозировка. Данные 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 купирования и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие 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, имеющей 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., Agache I., Akoum M., et al. Allergic rhinitis and asthma: a global update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G., Nayak A.S., Berger W.E., et al. The effect of moutelucast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

М.Ю. Денисов, Е.Ю. Шведкина

Новосибирский государственный университет

Функциональные нарушения пищеварительного тракта у младенцев

Контактная информация:

Денисов Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии (с курсом педиатрии) Новосибирского государственного университета

Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2, тел.: (383) 339-42-10

Статья поступила: 25.04.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

В статье представлены результаты изучения частоты встречаемости симптомов функциональных нарушений пищеварительного тракта у детей первого полугодия жизни, находящихся на разных типах вскармливания. Выявлено, что у 79,6% детей первого полугодия жизни диагностировались симптомы расстройств функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее часто встречающимися были кишечные колики (56,1%), срыгивания (53,1%) и задержки акта дефекации (29,6% случаев). Установлена корреляция между кишечными коликами, флатуленцией и срыгиваниями. Показано, что различные функциональные нарушения пищеварительного тракта у младенцев имеют общие звенья патогенеза. Авторы убедительно показали, что ребенок с функциональными нарушениями ЖКТ нуждается в проведении комплексной терапии.

Ключевые слова: кишечные колики, флатуленция, срыгивания, пищеварительный тракт, функциональные нарушения, младенцы, грудной возраст.

88

В педиатрической практике функциональные нарушения пищеварительного тракта встречаются довольно часто, но диагностировать их сложно. Принципиальное значение для постановки правильного диагноза и выбора оптимального плана лечения имеет дифференциация соматоподобных жалоб от истинных органических симптомов. Особенностью данной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является отсутствие морфологического субстрата патологического процесса: изменения происходят вне пораженного органа и связаны с нарушением регуляции (нервной или гуморальной) той или иной функции.

Изучение частоты функциональных заболеваний ЖКТ в детском возрасте, особенно у лиц до 3 лет жизни, имеет очевидные трудности [1]. Функциональные расстройства пищеварительного тракта у детей первого года жизни тесно взаимосвязаны с характером вскармливания [2, 3]. Важную роль в их реализации играют многочисленные структурно-функциональные особенности пищеварительной системы грудного ребенка. В течение первых месяцев жизни ребенка ЖКТ приспособлен, главным образом, к усвоению материнского молока (лактотрофный тип питания), поэтому особенно важно уделять внимание ритму

M.Yu. Denisov, E.Yu. Shvedkina

State Higher Vocational Educational Institution Novosibirsk State University

Functional disorders of the digestive tract in infants

The article provides results of studying the frequency of occurrence of symptoms for functional disorders of the digestive tract in children in their first half a year who are under different types of infant feeding strategies. It was found that 79.6% of children in their first half a year had been diagnosed with the symptoms for disorders of gastrointestinal tract (GIT) function. The most frequent were intestinal colics (56.1%), possetting (53.1%) and delayed defecation (29.6% of cases). A correlation between the intestinal colics, flatulence and possetting was established. It was found that various functional disorders of the digestive tract in infants have common links of pathogenesis. The authors convincingly demonstrated that an infant with functional disorders of GIT needs comprehensive therapy.

Key words: intestinal colics, flatulence, possetting, digestive tract, functional disorders, infants, infancy.

и частоте кормлений, объему материнского молока, его составу, который напрямую зависит от питания матери [4]. Изучение частоты дисфункций пищеварительного тракта, их взаимосвязи с характером вскармливания и другими факторами является одной из актуальных задач гастроэнтерологии раннего возраста. В доступной литературе не выявлено сведений о частоте функциональных нарушений (ФН) пищеварительной системы у детей, проживающих в условиях Сибири, корреляции с факторами риска.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни, находящихся на разных типах вскармливания.

Обследование детей первого полугодия жизни проводилось в Кировском районе Новосибирска, отражающем типичные макроэкономические показатели города. На основании анкетирования матерей, проведенного на приеме педиатра во время «дня здорового ребенка», случайным образом в исследование включено 98 детей в возрасте от 0 до 6 мес, из них 54 мальчика и 44 девочки. Средний возраст младенцев был $3,9 \pm 1,6$ мес. Составленная нами анкета состояла из двух разделов. Первый из них был посвящен особенностям вскармливания ребенка, во второй части были представлены группы вопросов, характеризующие особенности пищеварения ребенка и наличие функциональных расстройств со стороны ЖКТ. Интерпретация симптомов проводилась на основании диагностических критериев, изложенных в рабочем протоколе диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения у детей [5]. В случае затруднения определений респондентом того или иного вопроса анкеты, интервьюер оказывал необходимую помощь, разъясняя значение соответствующего признака. Это позволило получить более точные ответы на вопросы и исключить методические ошибки. Полученная выборка младенцев оказалась статистически значимой для проведения данного исследования, так как число респондентов составило более 5% лиц первого года жизни, постоянно проживающих в данном районе.

Полученные в исследовании данные обработаны методами непараметрической статистики. Количественные показатели сравнивали с помощью t -критерия для независимых выборок. Сравнение частот признаков в группах проводили с помощью таблиц сопряженности, критерия χ^2 и Z -статистики. Определялись коэффициенты корреляции. Обработка результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica 6.0.

Изначально нами были выделены три группы детей, в зависимости от характера вскармливания. Младенцы находились на грудном вскармливании в 59,2% случаев ($n = 58$), на искусственном — в 31,6 ($n = 31$), на смешанном — в 9,2% случаев ($n = 9$). Доля детей, находящихся на грудном вскармливании, примерно приближалась к общероссийским показателям [6].

Большинство детей (91,4%) с естественным типом вскармливания получало грудное молоко с рождения,



Дюфалак® Легкая помощь кишечнику

- Мягко устраняет запор и восстанавливает работу кишечника
- Может применяться у детей с первых дней жизни
- Способствует росту собственной полезной микрофлоры кишечника

119334, Москва
ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411 6911
факс: (495) 411 6910
www.solway-pharma.ru
www.gastrosite.ru

Abbott
A Promise for Life



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

остальные были приложены к груди в течение первой недели после родов. Среди младенцев, находящихся на момент анкетирования на искусственном вскармливании, 64,5% получали молочную смесь с первого месяца жизни, 35,5% детей — со второго. Зарегистрированы разнообразные причины перевода детей на молочную смесь: проблемы с лактацией практически у половины матерей, медицинские противопоказания к кормлению грудью (тяжелые соматические нарушения, онкологическая патология молочных желез и др.) — у трети женщин, изначальная настроенность на искусственный вариант кормления ребенка — у 19,3% родильниц. Социально-психологические причины данного явления в нашем исследовании не изучались. Заметим, что при подборе смеси матери лишь в 55% случаев руководствовались предписанием врача, 35,5% женщин выбрали смесь самостоятельно, 9,5% выбрали смесь по совету знакомых людей, имеющих грудного ребенка. Очевиден тот факт, что многие женщины пренебрегали в данном вопросе рекомендациями педиатров, руководствуясь советами популярных журналов и рекламой в средствах массовой информации. Тем не менее, в целом, полученные результаты свидетельствуют о хорошем уровне приверженности матерей к вскармливанию собственным молоком, но эти показатели более низкие по сравнению с экономически развитыми странами мира [7].

Анализ опросных листов показал, что 79,6% ($n = 78$) детей имели какие-либо клинические признаки функциональных нарушений со стороны ЖКТ, из них 60,3% младенцев ($n = 47$) находились на грудном вскармливании, 28,2% ($n = 22$) — на искусственном, 11,5% ($n = 9$) — на смешанном типе питания. Тяжесть функциональных расстройств не зависела от характера вскармливания ($p > 0,05$), но все дети на смешанном вскармливании имели данные нарушения. Наиболее часто опрошенные матери отмечали наличие у младенцев кишечных колик (70,5%, $n = 55$), избыточного газообразования (67,9%, $n = 53$), срыгивания (66,7%, $n = 52$), задержку акта дефекации (37,2%, $n = 29$), частый и жидкий стул (24,3%, $n = 19$).

Младенческие колики одинаково часто возникали у детей как при искусственном, так и при грудном типе вскармливания ($\chi^2 = 4,67$, $p > 0,05$). Причины подобного явления различны. По нашему мнению, боль в животе при искусственном вскармливании может быть связана с неправильно подобранной смесью, трудностями в ее переваривании, дисбалансом кишечной микрофлоры и другими факторами. Диагностический поиск при коликах у детей, находящихся на грудном вскармливании, должен быть в первую очередь направлен на анализ пищевого рациона матери. Нами установлено, что все кормящие грудью матери детей с коликами имели нерациональное питание, злоупотребляли высококалорийными углеводами (сладости, сгущенное молоко, пирожные и т.д.), цельным молоком. Провоцирующими факторами для колик становились также методические ошибки вскармливания. Констатируется, что 59,6% молодых матерей (28 из 47) давали младенцу грудь или смесь

при его малейшем беспокойстве без учета времени суток и объема кормления.

Мы не поддерживаем распространенного среди педиатров мнения, что материнским молоком никогда нельзя перекармливать ребенка. Ранее нами было показано, что в ряде случаев ребенок с кишечными коликами и повторяющимися срыгиваниями получал сверх физиологической потребности до 20% «лишнего» молока [8]. Это объясняется нарушением установочной фазы лактации (гиперпродукцией молока), высокой сосательной активностью младенца, методическими погрешностями вскармливания. С точки зрения хронобиологии, установление почасового контролируемого ритма кормления приводило к исчезновению колик и срыгиваний. Наше мнение таково: если здоровый ребенок первых месяцев жизни хорошо усваивает материнское молоко, не имеет функциональных нарушений со стороны пищеварительного тракта, эффективно прибавляет в массу тела, даже порой сверх нормативных показателей, ограничивать частоту и объем пищи не следует. Эксперты ВОЗ считают, что высокий показатель массы тела у грудных детей с естественным типом вскармливания «может не вызывать тревоги, поскольку вряд ли он сохранится в более зрелом возрасте» [9]. Но избыточная масса тела и ожирение у детей старше 3–5 лет должны вызывать обоснованное беспокойство [10].

Как известно, под срыгиванием понимают внезапный выброс небольшого количества желудочного содержимого в глотку и ротовую полость, возникающий без видимых усилий после проглатывания съеденной пищи. С патофизиологической точки зрения, срыгивание — проявление рвотного рефлекса, неразрывно связанного с возрастной несостоятельностью кардиального клапана, гастроэзофагеальным рефлюксом и алиментарными погрешностями. В ходе нашего исследования также не было установлено достоверной связи срыгивания и характера вскармливания ($\chi^2 = 2,75$, $p > 0,05$). Отсутствие статистически значимого отличия результатов в группах детей с различным типом вскармливания следует объяснить тем фактом, что наиболее частыми причинами возникновения срыгивания являются количественный перекорм младенца, беспорядочное кормление без учета индивидуальных особенностей грудного ребенка, аэрофагия — заглатывание воздуха во время кормления [11]. Эти факторы не зависят от характера самого вскармливания. Однако, перекорм углеводистой пищей, неправильный выбор смеси с большим содержанием сахара, тугое пеленание, быстрая перемена положения тела, особенно после кормления, могут провоцировать срыгивания. Поэтому при появлении срыгивания у младенца надо оценивать весь возможный комплекс факторов, неблагоприятно влияющих на функцию ЖКТ ребенка.

Отдельно мы изучили вопрос: какова интенсивность срыгиваний? Согласно рекомендациям экспертов [12], предложено оценивать интенсивность срыгиваний по пятибалльной шкале, отражающей совокупную характеристику частоты и объема срыгиваний. Принято считать регургитацию доброкачественным состоянием,

которое обычно самопроизвольно, без всякого лечения, проходит к 12–18 мес жизни [1, 3], хотя полное созревание кардии заканчивается только к 8 годам.

У младенцев наиболее часто интенсивность срыгивания оценивалась в один (57,7%) или два балла (28,8% случаев). Таким образом, в исследовании был установлен преимущественно доброкачественный характер срыгиваний, связанный с количественным перекормом ребенка. Упорные срыгивания (от 3 до 5 баллов) и/или периодически возникающая классическая рвота, которые доставляют значительное беспокойство ребенку, являются ранними проявлениями более выраженных моторно-эвакуаторных расстройств в верхнем отделе пищеварительного тракта. Эти симптомы установлены нами у 7 младенцев; в дальнейшем пациенты были направлены на дополнительное обследование.

По данным литературы, функциональная задержка акта дефекации относится к числу наиболее распространенных проблем у детей первых месяцев жизни, особенно у находящихся на искусственном вскармливании [13]. Наши данные продемонстрировали иное соотношение: задержка дефекации констатирована в 65,5, 17,2 и 17,3% случаев при грудном, искусственном и смешанном типах вскармливания, соответственно.

Таким образом, достоверно чаще ($p < 0,05$) задержка акта дефекации встречалась у детей, находящихся на грудном вскармливании. Известно, что особую роль в генезе нарушений дефекации приобретает питание матери и/или нерациональное вскармливание ребенка грудного возраста. Вероятно, при искусственном типе вскармливания, современные молочные смеси, оптимально адаптированные по пищевым ингредиентам, содержащие пробиотики и лактулозу, предотвращают развитие нарушений акта дефекации. Если следовать только этим положениям, то лучшей профилактикой запоров следовало бы считать перевод ребенка на специальную смесь вместо грудного молока. По нашему мнению, это недопустимая и ошибочная тактика. Неоспоримый факт, что грудное молоко — наилучшее и оптимальное питание для младенца. Однако, запор потенцирован многочисленными факторами, включая дисбаланс кишечной микрофлоры [3, 13–15]. При наличии у младенца на естественном вскармливании задержки акта дефекации необходимо детально проанализировать анамнез, характер течения беременности, родов у матери, наличие других заболеваний, оценить рацион питания кормящей женщины и окружающую социальную обстановку. Следует осуществить коррекцию всех нарушений, но ни в коем случае нельзя рекомендовать отказ от грудного вскармливания [15].

В случае нарушений дефекации при любом варианте вскармливания медикаментозная терапия должна быть направлена на улучшение кишечного транзита за счет повышения гидрофильности химуса, улучшения сократительной способности кишечника и восстановления нарушенного кишечного биоценоза. Считаем, что младенцам целесообразно наряду с коррекцией вскармливания и ухода использовать осмотические слабительные средства, например лактулозу (Дюфалак). Этот синтетический дисахарид не подвергается гидролизу

в верхнем отделе пищеварительного тракта из-за отсутствия у человека специфического фермента. Он расщепляется кишечной микрофлорой толстой кишки на низкомолекулярные органические кислоты. Происходит понижение pH, повышение осмотического давления и, как следствие, увеличение объема кишечного содержимого, что в свою очередь усиливает перистальтику и изменяет консистенцию кала. Для детей стартовой дозой является 0,5–1 мл/кг массы тела в сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сут утром, в некоторых случаях разрешается двукратный прием (утром и вечером). Младенцам необходимую дозу Дюфалака следует смешать со смесью или небольшим количеством сцеженного грудного молока, затем выпить с ложки или из бутылочки (при искусственном вскармливании). Как правило, терапевтический эффект наступает через 1–2 дня после приема. Дозу увеличивают на 0,5 мл в сутки в том случае, если в течение 2 дней приема препарата не наблюдается нормализации стула. У некоторых пациентов в первые дни появляется метеоризм, громкие кишечные звуки, диарея. В таком случае следует уменьшать прием препарата на 0,5 мл в сутки, добиваясь оптимальной дефекации.

Наш практический опыт показывает, что задержка акта дефекации — временное явление; при оказании адекватной медицинской помощи матери и ребенку данное функциональное расстройство исчезает, стул нормализуется.

Диареей мы считали значительное увеличение частоты актов дефекации, разжижение стула и появление патологических примесей (слизь, кровь). Статистический анализ не выявил типа вскармливания, при котором диарея встречается чаще. Мы изучили отдельно сочетание флатуленции, диареи и закисления кала (по субъективным критериям). Подобная совокупность симптомов выявлена в 12,2% случаев. У данной категории пациентов заподозрена несостоятельность лактазы, подтвержденная в дальнейшем лабораторными методами.

Кроме того, нами изучена взаимосвязь отдельных симптомов функциональных нарушений пищеварительной системы (табл.). Установлена достоверная корреляция между следующими признаками:

- кишечных колик с флатуленцией ($r = 0,547$; $p \leq 0,05$), задержкой акта дефекации ($r = 0,348$; $p \leq 0,05$), синдромом срыгивания ($r = 0,322$; $p \leq 0,05$);
- синдрома срыгивания с флатуленцией ($r = 0,282$; $p \leq 0,05$).

Установленные положительные корреляции, по нашему мнению, можно объяснить тем, что в патогенезе данных функциональных нарушений превалирует повышение внутриполостного давления в кишечнике вследствие бродильной диспепсии. Избыточное давление, спазм кишечника, обилие газов в просвете кишечника провоцируют колики. Выявленная положительная корреляция флатуленции с синдромом срыгивания вероятнее всего объясняется тем, что значительное количество газов в ЖКТ по ряду причин (брожение, аэрофагия и т.д.) формирует избыточное внутрибрюшное давление, что на фоне физиологической неполноценности кардиального сфинктера приводит к срыгиваниям.

Таблица 1. Корреляционный анализ проявлений функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у обследованных детей (n = 98)

Симптом	Статистический коэффициент	Флатуленция	ЛН	Диарея	Задержка акта дефекации	Срыгивания	Колики
Флатуленция	r		0,360*	0,141	0,194	0,282*	0,547*
	p		0,000	0,166	0,056	0,005	0,000
ЛН	r	0,360*		0,797*	-0,056	0,066	0,043
	p	0,000		0,000	0,585	0,516	0,676
Диарея	r	0,141	0,797*		-0,035	0,151	-0,034
	p	0,166	0,000		0,731	0,138	0,736
Задержка акта дефекации	r	0,194	-0,056	-0,035		0,162	0,348*
	p	0,056	0,585	0,731		0,111	0,000
Срыгивания	r	0,282*	0,066	0,151	0,162		0,322*
	p	0,005	0,516	0,138	0,111		0,001
Колики	r	0,547*	0,043	-0,034	0,348*	0,322*	
	p	0,000	0,676	0,736	0,000	0,001	

Примечание. r — коэффициент корреляции; p — достоверность отличия результатов; ЛН — лактазная недостаточность; * — корреляция достоверна.

Таким образом, на основании результатов нашего исследования можно заключить, что ребенку с функциональными нарушениями пищеварительного тракта требуется комплексная медицинская помощь, включающая выявление причины функциональных нарушений,

коррекцию психоневрологического статуса, ликвидацию провоцирующих факторов, терапию сопутствующих заболеваний, нормализацию моторики органов пищеварения и вызванных ею нарушений, оптимизацию питания матери и адекватный уход за ребенком.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Пономарева А.П. Функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Лечащий врач. — 2005; 8: 64–67.

2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, значение и поддержка. — СПб., 1998. — 260 с.

3. Клиническая диетология детского возраста / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М., 2008. — 608 с.

4. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / под ред. А.А. Баранова, А.В. Тутельяна. — М., 2010. — 68 с.

5. Рабочий протокол диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения у детей // Вопр. детской диетологии. — 2005; 3 (2): 47–58.

6. Абольян Я.В., Геппе Н.А., Бузуруков А.Д. Динамика распространённости грудного вскармливания в Российской Федерации // Вопр. детской диетологии. — 2007; 3: 5–8.

7. Абольян Я.В., Черепанова И.С., Джатдоева Ф.А. и др. Социально-психологические факторы распространённости грудного вскармливания детей // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. — 2004; 2: 39–43.

8. Денисов М.Ю., Аксенова Е.В., Устименко М.Г. и др. К вопросу о детских кишечных коликах // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2009; 7 (2): 104–107.

9. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. — Копенгаген, 2003. — 382 с.

10. Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrou M. et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1995; 19 (8): 573–578.

11. Конь И.Я., Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В. Современные подходы к диетологической коррекции синдрома срыгиваний у детей. — М., 2004. — 16 с.

12. Vandenplas Y., Belli D., Benhamou P.H. et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal. Management guidelines from a working party // Acta Paediatr. — 1996; 85 (5): 531–534.

13. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Запоры у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2003; 9: 1–13.

14. Малкоч А.В., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (5): 70–75.

15. Денисов М.Ю. Заболевания пищеварительной системы у детей раннего возраста. — М., 2010. — 304 с.



ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА им. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе его послевузовского этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**,
т/ф. 8 (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru.



В составе факультета 6 кафедр:

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии. Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**,
тел. 8 (499) 134-30-83, 132-31-78.

Заведующая курсом детской ревматологии — заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Е. И. Алексеева.



Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.

Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**,
тел. 8 (499) 134-03-92, факс 8 (499) 783-27-93.



Кафедра гигиены детей и подростков. Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**,
тел. 8 (495) 917-77-87, 917-48-31.



Кафедра детской хирургии. Зав. кафедрой — заведующий хирургическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Игорь Витальевич Киргизов**,
тел. 8 (499) 134-14-55, 134-13-17.



Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**,
тел. 8 (495) 256-60-25, 259-96-75.



Кафедра детской эндокринологии с курсами диабетологии и эндокринологии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Марина Владимировна Шестакова**,
тел. 8 (495) 124-02-66.



М.А. Смирнова, Л.И. Мозжухина, Е.В. Шубина, В.Н. Федоров

Ярославская государственная медицинская академия Росздрава РФ

Особенности биоаминового статуса при бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста

Контактная информация:

Мозжухина Лидия Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета последипломного образования Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4852) 25-26-35

Статья поступила: 11.03.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Бронхиальная астма занимает ведущее место в структуре хронических болезней органов дыхания у детей. Подтверждено влияние медиаторов (гистамин, серотонин, дофамин, адреналин, норадреналин) на особенности течения бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста. Проведено обследование 121 ребенка (68 пациентов с бронхиальной астмой, 23 с рецидивирующим обструктивным бронхитом и 30 здоровых). Результаты исследования свидетельствуют о том, что изменение уровня биогенных аминов коррелирует не только с периодом, степенью тяжести болезни, но зависит также от характера противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: биогенные амины, бронхиальная астма, рецидивирующий обструктивный бронхит, дети.

Повсеместно в мире отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Доказано, что в процессе атопического воспаления принимает участие большое количество медиаторов: гистамин, серотонин, дофамин, адреналин, норадреналин [1–3]. От степени активности воспалительного процесса в бронхах зависит содержание биоаминов в периферической крови [4].

Цель исследования: изучение влияния биогенных аминов (гистамин, серотонин, дофамин, адреналин, норадреналин) на особенности течения бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 121 ребенок в возрасте от 5 месяцев до 6 лет.

I группу составили 68 пациентов (мальчики — 63,2%, девочки — 36,8%) с верифицированным диагнозом БА. Во II группу были включены 23 ребенка (мальчики — 73,9%, девочки — 26,1%) с повторными эпизодами обструктивного бронхита на фоне респираторных инфекций, у которых при углубленном обследовании БА была исключена. III группу составили 30 практически здоровых детей с отсутствием острой инфекции на протяжении 2-х месяцев, без гельминтной и паразитарной инвазии на момент обследования.

Определение показателей проводилось во время обострения болезни, в период клинической ремиссии, после назначенной противовоспалительной терапии (ингаляци-

М.А. Smirnova, L.I. Mozzhukhina, E.V. Shubina, V.N. Fedorov

State Educational Institution of Higher Professional Education Yaroslavl State Medical Academy of the Federal Health Care Agency

Specifics of bioamine status in infants and preschool children with asthma

Bronchial asthma tops the listing of chronic respiratory diseases in children. It was verified that mediators (histamine, serotonin, dopamine, adrenaline, noradrenaline) have influence on the specific nature of bronchial asthma in infants and pre-school children. 121 children (68 patients with bronchial asthma, 23 with relapsing obstructive bronchitis and 30 healthy children) were examined in the course of the study. The results obtained suggest that changes in biogenic amines correlate not only with the disease period and severity but also depend on the nature of the anti-inflammatory therapy.

Key words: biogenic amines, bronchial asthma, relapsing obstructive bronchitis, children.

онные кромоны или ингаляционные кортикостероиды). В I (основной) группе у 28,4% детей была легкая интермиттирующая БА, у 49,3% — легкая персистирующая БА и у 22,4% — среднетяжелая БА.

Содержание биогенных аминов определялось спектрофлуориметрическим методом («Hitachi» MPF-4) [5].

Результаты и их обсуждение. Выявлено значительное увеличение содержания всех биоаминов у детей раннего и дошкольного возраста как при БА, так и при рецидивирующем обструктивном бронхите в сравнении со здоровыми пациентами во все периоды болезни (табл. 1). Максимальное нарастание концентрации аминов наблюдалось при обострении БА: уровень гистамина был в 2,4 раза выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$), в период ремиссии болезни — в 1,8 раза ($p < 0,05$), а содержание серотонина было выше в 1,9 ($p < 0,001$) и в 1,3 раза ($p < 0,001$), соответственно.

Достоверных отличий по содержанию дофамина между I и II группами не обнаружено. При сравнении исследуемых показателей в период обострения обеих групп пациентов прослеживается сходная тенденция к повышению концентрации гистамина, серотонина и дофамина.

У детей с БА уровень адреналина был достоверно выше как в период обострения, так и в ремиссию по сравнению со здоровыми (см. табл. 1). У пациентов с рецидивирующим обструктивным бронхитом данная закономерность отсутствовала.

В период стабильной клинической ремиссии уровень всех биогенных аминов у больных с БА значительно превышал норму (см. табл. 1), что свидетельствует о сохранении воспалительного процесса.

Степень повышения уровня аминов зависела от степени тяжести БА: при среднетяжелой астме наблюдалась наиболее высокая концентрация всех аминов ($p < 0,05$) (табл. 2).

Применение в лечении у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом кромонов сопровождалось снижением показателей медиаторов воспаления до нормальных и субнормальных значений, хотя уровни гистамина и серотонина в процессе лечения несколько превышали аналогичные показатели у здоровых детей ($p > 0,05$) (табл. 3). У детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом на фоне лечения низкими дозами ингаляционных кортикостероидов положительная динамика прослеживалась только по уровню

Таблица 1. Показатели уровня биогенных аминов у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой в зависимости от периода болезни

Показатель	Контроль (n = 30)	Дети с БА (n = 68)		Дети с РОБ (n = 23)	
		период ремиссии	период обострения	период ремиссии	период обострения
Гистамин	0,044 ± 0,001	0,064 ± 0,003*	0,110 ± 0,002**	0,064 ± 0,002*	0,112 ± 0,003**
Серотонин	0,047 ± 0,003	0,071 ± 0,004*	0,085 ± 0,007**	0,078 ± 0,009*	0,093 ± 0,016**
Дофамин	0,091 ± 0,003	0,152 ± 0,008*	0,203 ± 0,015**	0,169 ± 0,011*	0,205 ± 0,006**
Адреналин	0,099 ± 0,004	0,151 ± 0,009*	0,162 ± 0,011**	0,102 ± 0,004	0,121 ± 0,009**
Норадреналин	0,147 ± 0,005	0,102 ± 0,005*	0,135 ± 0,010**	0,106 ± 0,005*	0,122 ± 0,013**

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми; ** — $p < 0,05$ по сравнению с периодом обострения и со здоровыми детьми; РОБ — рецидивирующий обструктивный бронхит; БА — бронхиальная астма.

Таблица 2. Показатели уровня биогенных аминов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести болезни

Показатель	Контроль (n = 30)	Дети с БА (n = 68)			Уровень значимости различий		
		ЛИ	ЛП	СТ			
	1	2	3	4	p_1-p_2	p_1-p_3	p_1-p_4
Гистамин	0,044 ± 0,001	0,060 ± 0,005	0,084 ± 0,003	0,098 ± 0,004	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Серотонин	0,047 ± 0,003	0,067 ± 0,007	0,079 ± 0,005	0,087 ± 0,009	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Дофамин	0,091 ± 0,003	0,145 ± 0,012	0,176 ± 0,008	0,186 ± 0,017	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Адреналин	0,099 ± 0,004	0,129 ± 0,006	0,156 ± 0,009	0,154 ± 0,011	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Норадреналин	0,147 ± 0,005	0,111 ± 0,008	0,110 ± 0,007	0,130 ± 0,010	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Примечание. ЛИ — легкая интермиттирующая бронхиальная астма; ЛП — легкая персистирующая бронхиальная астма; СТ — среднетяжелая бронхиальная астма.

Таблица 3. Динамика показателей биогенных аминов у пациентов с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом на фоне противовоспалительной ингаляционной терапии кромоном (Интал)

Показатель	Здоровые дети	Дети с БА		Дети с РОБ	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гистамин	0,044 ± 0,001	0,064 ± 0,003	0,097 ± 0,006*	0,064 ± 0,002	0,060 ± 0,002
Серотонин	0,047 ± 0,003	0,071 ± 0,004	0,067 ± 0,006	0,078 ± 0,009	0,058 ± 0,005*
Дофамин	0,091 ± 0,003	0,152 ± 0,008	0,135 ± 0,011*	0,169 ± 0,011	0,080 ± 0,007*
Адреналин	0,099 ± 0,004	0,151 ± 0,009	0,151 ± 0,010	0,102 ± 0,004	0,079 ± 0,004*
Норадреналин	0,147 ± 0,005	0,102 ± 0,005	0,114 ± 0,011	0,106 ± 0,005	0,087 ± 0,008*

Примечание. * — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; РОБ — рецидивирующий обструктивный бронхит; БА — бронхиальная астма.

Таблица 4. Динамика показателей биогенных аминов у пациентов с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом на фоне противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами

Показатель	Здоровые дети	Дети с БА			Дети с РОБ	
		до лечения	ИГКС НД	ИГКС СД	до лечения	ИГКС НД
Гистамин	0,044 ± 0,001	0,064 ± 0,003	0,063 ± 0,003	0,055 ± 0,003*	0,064 ± 0,002	0,080 ± 0,010*
Серотонин	0,047 ± 0,003	0,071 ± 0,004	0,062 ± 0,007*	0,043 ± 0,003*	0,078 ± 0,009	0,060 ± 0,008*
Дофамин	0,091 ± 0,003	0,152 ± 0,008	0,140 ± 0,009*	0,083 ± 0,004*	0,169 ± 0,011	0,137 ± 0,018*
Адреналин	0,099 ± 0,004	0,151 ± 0,009	0,123 ± 0,009*	0,095 ± 0,004*	0,102 ± 0,004	0,149 ± 0,014*
Норадреналин	0,147 ± 0,005	0,102 ± 0,005	0,098 ± 0,013	0,097 ± 0,005*	0,106 ± 0,005	0,141 ± 0,012*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения; ИГКС НД — ингаляционные глюкокортикостероиды в низкой дозе; ИГКС СД — ингаляционные глюкокортикостероиды в средней дозе; РОБ — рецидивирующий обструктивный бронхит; БА — бронхиальная астма.

серотонина и дофамина, а по остальным аминам отмечалась отчетливая тенденция к повышению ($p < 0,05$) (табл. 4).

При использовании кромоглициевой кислоты у детей с БА значимого снижения уровня аминов (за исключением дофамина) не отмечалось, а содержание гистамина даже увеличилось в 1,5 раза ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Использование ингаляционных кортикостероидов сопровождалось положительным эффектом у всех детей, страдающих астмой, при этом большая динамика показа-

телей была достигнута при использовании средних доз (см. табл. 4).

Результаты исследования подтверждают наличие дисбаланса нейрогуморальной регуляции у детей с бронхиальной астмой в раннем и дошкольном возрасте, характеризующегося повышенной лабильностью регуляторных процессов и недостаточным совершенством ингибирующих систем организма. При этом назначение кромонов не приводит к нормализации синтеза биоаминов, что может свидетельствовать об отсутствии патогенетически значимого влияния данной группы препаратов на течение астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гущин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — 251 с.
2. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.; Волгоград, 1999. — 639 с.
3. Федоров В. Н., Раков А. А. Общая и медиаторная фармакология. Методические рекомендации для врачей. — Ярославль: Ремдер, 2002. — 64 с.
4. Минеев В. Н. Концепция бронхиальной астмы как мембранорецепторной патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2005; 3: 68–85.
5. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. — Минск: Интерпрессервис, 2003; 2: 463.

Актуальные проблемы грудного вскармливания

14 октября 2010 г. компания Philips AVENT совместно с Союзом педиатров России провела в Москве Научно-практическую конференцию «Современные подходы к решению актуальных проблем грудного вскармливания в РФ». Цель конференции — обеспечить врачей, к которым обращаются за советом молодые мамы, наиболее полной информацией о грудном вскармливании.

Проблема налаживания грудного вскармливания очень актуальна для России: согласно исследованиям 2006 г., детей в возрасте 6–12 месяцев кормят исключительно грудным молоком только 36,4% матерей, в Москве же этот показатель составляет всего около 14%.

Известно, что женщины прекращают грудное вскармливание раньше рекомендованного ВОЗ 6-месячного возраста ребенка чаще всего по двум причинам: из-за незнания основ грудного вскармливания и неумения справляться с трудностями, возникающими в процессе кормления грудью. Задача врачей — информировать женщин о различных аспектах грудного вскармливания, создавая у них «доминанту лактации» — нацеленность на успешное грудное вскармливание. Однако многие врачи не уделяют должного внимания этому вопросу или сами не обладают необходимыми знаниями. На конференции «Современные подходы к решению актуальных проблем грудного вскармливания в РФ» ведущие российские педиатры поделились своими разработками в области грудного вскармливания, рассказали о новейших российских и зарубежных тенденциях в этой области, продемонстрировали преимущества применения молокоотсосов и других аксессуаров для грудного вскармливания от безусловного лидера этого направления — компании Philips AVENT.

В конференции приняли участие более 250 практикующих врачей-педиатров из различных регионов страны.

Среди них — специалисты по грудному вскармливанию, ведущие научные сотрудники и руководители государственных медицинских учреждений.

— Роль педиатров в создании у женщин правильного настроя на грудное вскармливание трудно переоценить. Однако часто сами врачи испытывают нехватку информации о грудном вскармливании, так как взгляды на этот процесс за последние 20 лет значительно изменились. Наша Конференция, направленная на повышение информированности наших коллег о современных тенденциях в грудном вскармливании, безусловно, принесет положительные результаты в ближайшем будущем, — такими словами открыл конференцию академик РАМН, председатель исполкома Союза педиатров России, главный педиатр России, директор Научного центра здоровья детей РАМН А.А. Баранов.

— Мы высоко оцениваем важность проведения Союзом педиатров России подобных мероприятий, — заявил менеджер по маркетингу Philips категории «Здоровье и благополучие» Алексей Шахпаронов. — Наша компания планирует и в дальнейшем осуществлять инициативы по распространению информации среди медицинских работников и потребителей о важности грудного вскармливания. Необходимо наряду с конференциями для педиатров, организовывать и тренинги для мам, создавать для них обучающие программы, привлекать к воспитанию у населения настрой на первостепенность



грудного вскармливания, в т.ч. средствами массовой информации. Интересная, непрерывно обновляющаяся информация размещается и на сайте нашей компании. Докладчиками на конференции выступили ведущие специалисты в данной области: директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН профессор Л.С. Намазова-Баранова; профессор, доктор медицинских наук Т.Э. Боровик; сотрудники НИИ питания РАМН: профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ И.Я. Конь и д.м.н. М.В. Гмошинская, а также профессор, д.м.н., член-корреспондент РАМН, главный специалист отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН К.С. Ладодо и ведущий сотрудник этого же отделения д.м.н. В.А. Скворцова.

По окончании традиционной лекционной части конференции для слушателей была организована ознакомительная экскурсия по отделениям Научного центра здоровья детей РАМН.

Работа конференции завершилась заседанием круглого стола, в ходе которого специалисты в области педиатрии из различных регионов Российской Федерации обсудили актуальные проблемы, существующие в региональных медицинских учреждениях.

Участники конференции высоко оценили инициативу Philips AVENT по организации столь масштабного мероприятия, посвященного грудному вскармливанию, и сообщили, что приобретенные знания помогут им эффективнее осуществлять их непосредственную миссию — охрану здоровья детей в их дальнейшей практической деятельности.

Найти подробную информацию об уходе за младенцами и дополнительные сведения о продукции компании, а также задать вопрос опытному педиатру и обсудить все важные вопросы с другими мамами на форуме вы сможете на обновленном веб-сайте <http://www.philips.ru/AVENT>

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь:

Philips AVENT

Елизавета Волкова

Телефон: +7 495 937 9300

E-mail: elizaveta.volkova@philips.com

О компании Royal Philips Electronics

Royal Philips Electronics of the Netherlands (NYSE: PHG, AEX: PHI) — многопрофильная компания, работающая в области здравоохранения и благополучия, фокуси-

рующаяся на повышении качества жизни людей путем постоянного внедрения инноваций. Будучи мировым лидером в области здравоохранения и систем освещения, компания Philips объединяет технологии и дизайн для создания решений, ориентированных на удовлетворение потребностей человека. В основе этих решений лежат фундаментальные пользовательские исследования и принцип «разумно и просто». Штаб-квартира компании расположена в Нидерландах; около 116 тыс. сотрудников Philips работает более чем в 60 странах мира. Объем продаж в 2008 г. составил 26 млрд евро. Компания лидирует на рынке медицинских кардиосистем, оборудования для экстренной помощи и домашнего здравоохранения, энергосберегающих систем освещения и новых форм применения светотехники, а также решений в области стиля жизни и персонального благополучия. Помимо этого, компания занимает ведущие позиции на рынке плоских телевизоров, мужских товаров для бритья и ухода за собой, портативной развлекательной техники и товаров для ухода за полостью рта. Информацию о новинках компании можно найти на сайте www.philips.com/newscenter

О Philips AVENT

Бренд Philips AVENT предлагает потребителям преимущества объединения опыта Philips в производстве товаров и технологий, улучшающих качество жизни людей, основанных на исследованиях и достижениях в области здравоохранения и опыта AVENT в сфере продвижения здорового образа жизни и благополучия матери и ребенка. Бренд Philips AVENT является проводником инноваций, создающим продукцию высокого качества в сотрудничестве с профессионалами в области здравоохранения, для обеспечения лучшего выбора матери и ее спокойствия на начальных этапах жизни ребенка.

Компания AVENT начала свою деятельность в 1984 г. с производства бутылочек для кормления. Будучи первым в мире производителем, выпустившим бутылочку с клинически доказанными свойствами по уменьшению колик у новорожденных, компания AVENT расширила свою инновационную деятельность в области производства молокоотсосов, стерилизаторов и подогревателей, систем хранения грудного молока. Бренд Philips AVENT был образован после присоединения к Philips компании AVENT в сентябре 2006 г. Сегодня вся продукция Philips AVENT производится на заводе в Сассексе (Великобритания) и продается в 60 государствах мира.

М.А. Сновская¹, О.В. Кожевникова¹, А.К. Геворкян¹, Р.М. Торшхоева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Факторы риска развития atopических болезней и современные методы диагностики

Контактная информация:

Сновская Марина Андреевна, врач-лаборант Отделения инструментальной и лабораторной диагностики КДЦ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-20

Статья поступила: 20.07.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Статья посвящена 29-му Конгрессу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI-2010), проходившему в июне 2010 г. в Лондоне. Авторами подробно изложены актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения atopических болезней. Приведены результаты исследований и экспериментов. Изложено современное мнение относительно пре- и постнатальных факторов риска развития аллергии. Приводятся последние данные по аллергодиагностике и возможностям микрочипов.

Ключевые слова: аллергология, клиническая иммунология, конгресс, дети.

За последние 15 лет аллергия заняла ведущее место в списке наиболее распространенных заболеваний. Эта тема наиболее актуальна, поскольку затрагивает как взрослых, так и детей, а борьба с atopией тем эффективней, чем раньше начато лечение. Вопросам профилактики, диагностики и лечения atopических болезней, а также молекулярным механизмам патогенеза и иммунной регуляции, аутоиммунным заболеваниям и фундаментальным основам иммунологии был посвящен 29-й Конгресс Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI-2010), проходивший в июне 2010 г. в Лондоне. В этом мероприятии приняли участие более 8000 участников — как практические врачи, так и научные сотрудники, а молодые ученые представили свои работы в постер-

ной сессии. На многочисленных симпозиумах, круглых столах, открытых дискуссиях обсуждались наиболее актуальные в последние годы проблемы аллергологии и иммунологии.

На открытии конгресса Roger Lauener (Давос, Швейцария) подчеркнул, что наиболее значительный рост заболеваемости аллергией отмечается в детской популяции. Так с 2000 по 2009 г. среди взрослого населения частота atopий возросла почти на 35%, в то же время среди детского населения частота заболеваемости увеличилась более чем на 100%. За этот период в два раза возросла частота atopий, связанных с пре-натальными факторами. В 2009 г. проведено курсов аллергенспецифической терапии в 2 раза больше по сравнению с 2005 г. и в 4 раза больше по сравнению

М.А. Snovskaya¹, О.В. Kozhevnikova¹, А.К. Gevorkyan¹, Р.М. Torshkhoeva¹, Л.С. Namazova-Baranova^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Risk factors for developing atopic diseases and modern diagnostics methods

The article is devoted to the 29th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI-2010) held in the June of 2010 in London. The authors cover in great detail the actual issues related to the prevention, diagnostics and treatment of atopic diseases. The article provides results of research and experiments. It outlines the current views on pre- and postnatal risk factors for developing allergies. It also illustrates the latest data on allergy diagnostics and capabilities of microchips.

Key words: allergology, clinical immunology, congress, children.

с 2000 г. Получило широкое развитие учение о Toll-подобных рецепторах (TLRs) и их роли в развитии аутоиммунных болезней и аллергии.

Большое значение уделялось важности раннего контакта с аллергенами. Так, по данным Schaub и соавт., наблюдавших 84 беременных (материалом исследования являлись клетки пуповинной крови), из которых 60 не занимались сельским хозяйством, а 24 женщины работали на фермах, было выявлено, что контакт беременных с антигенами животных значительно усиливал количество и функцию регуляторных Т лимфоцитов (Treg) у ребенка при рождении. При этом замечено, что риск развития острой респираторной инфекции был максимальным при низком уровне IL 10 и высоком IL 5 при рождении ребенка. В то же время риск развития ОРВИ был тем ниже, чем больше был уровень IL 10 и меньше IL 5. Вероятным объяснением роли IL 10, по мнению авторов, является участие цитокина в ингибировании эозинофильного воспаления, индуцированного IL 5.

Однако, в исследовании C. Roduit с соавт. было показано, что контакт матери с различными животными (домашний скот, собаки, кошки) приводит к изменению экспрессии TLRs на клетках пуповинной крови, что предупреждает развитие атопического дерматита в первые два года жизни ребенка.

В то же время в экспериментах на мышиной модели, выполненных M. Conradt в 2009 г., было показано, что пренатальное воздействие на беременную мышь грамотрицательных бактерий, присутствующих в пыли конюшни или стойла, вызывают локальный воспалительный ответ в легком, системное распространение воспалительного ответа, угнетение экспрессии TLRs на клетках и цитокинового ответа в плаценте, и, вместе с тем, защиту от экспериментально вызванной астмы у плода. Ответ зависит от соотношения TLRs 2/3/4/7/9 на клетках матери. При этом не происходит перенос микробов или их эндотоксинов от матери к плоду. Механизм развития у плода ответа на введение микробной суспензии матери заключается в последовательной активации экспрессии цитокинов материнскими клетками, несущими TLRs, в ответ на их взаимодействие с микробным паттерном. Частично эти лимфокины, а также цитокины, которые синтезируются выходящими из костного мозга моноцитами после их созревания под действием первой интерлейкиновой волны, проходя через плаценту, оказывают тормозящее влияние на экспрессию TLRs на иммунных клетках плаценты и ингибируют выработку ими цитокинов. Схожие результаты представил и H. Renz в своем докладе «Immune responses to food allergens in pre- and post-natal life».

Группой ученых во главе с C. Roduit и S. Scholtens изучалась связь частоты развития астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения по сравнению с детьми, рожденными в естественных родах (в исследовании участвовали 2917 детей). **Авторами установлено, что кесарево сечение увеличивает риск развития астмы к 8 годам жизни, особенно если один из родителей имеет атопию. Так, в группе детей, у которых один из родителей страдал аллергией, а ребенок родился путем кесарева сечения, частота развития астмы к 8 годам возрастала в 2 раза.** Во многих докладах в очередной раз было сказано о крайне негативном влиянии курения беременной и вдыхания табачного дыма (пассивного курения) на частоту

возникновения астмы в дальнейшем у ребенка. Тем не менее, число курящих среди женщин и девушек-подростков неуклонно растет.

В рамках симпозиума по пре- и постнатальным факторам риска развития аллергии вновь была затронута тема продолжительности грудного вскармливания. Nagel с соавт., проведя в 2009 г. наблюдение 54 000 школьников из 20 стран, доказал роль грудного вскармливания в профилактике развития «неатопических хрипов» (nonatopic wheeze), особенно в отстающих странах, однако не обнаружил связи с предупреждением атопии. Другое исследование (Verkasselt и соавт., 2008), напротив, показало развитие толерантности к аллергенам, связанное с питанием ребенка грудным молоком. В своем докладе S. Halken из Дании, ссылаясь на работу C. Agostoni и соавт. (2009), говорила о защитной роли грудного вскармливания в отношении не только инфекций (гастроинтестинальных и респираторных), а также и аллергии. Кроме того, подчеркивалась роль грудного вскармливания в профилактике сахарного диабета 1-го типа, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника. Вместе с тем докладчик подчеркнула, что астму и другие атопические болезни необходимо рассматривать как комплексные мультифакториальные заболевания, поэтому грудное вскармливание, взятое как единственный фактор, будет иметь относительно малый эффект на столь широко распространенную патологию, как атопия. В своем докладе H. Renz отметил, что грудное молоко содержит β-лактоглобулин (β-ЛГ), таким образом, оно не обеспечивает отсутствие чужеродных белков. Содержание β-ЛГ может варьировать от 0,9 до 150 нг/мл и в среднем составляет 4 нг/мл. Однако, если сравнивать с коровьим молоком, то по содержанию β-ЛГ 1 мл коровьего молока соответствует 60 литрам грудного молока. Аллергены в молоке человека — это нормальное явление, они более эффективно вызывают толерантность, а дозы, достаточные для сенсибилизации, могут изменяться и зависеть от атопической предрасположенности, воздействия окружающей среды, иммуномодулирующих факторов. H. Renz, наряду со многими другими независимыми докладами на конгрессе, в очередной раз подчеркнул важность грудного вскармливания, отметил, что применение гидролизатов возможно только в случае отсутствия или недостаточности грудного молока у женщины.

S. Halken подчеркнула, что мнение об отсутствии профилактического эффекта грудного вскармливания на развитие аллергических симптомов — ошибочно. Несмотря на противоречивые результаты различных исследований, грудное вскармливание длительностью не менее 4-х месяцев ассоциируется с низкой частотой развития атопического дерматита у детей в возрасте до 3 лет и астмы — до 7 лет, однако нет доказательств связи длительного кормления ребенка грудным молоком с предупреждением развития аллергических болезней в более позднем возрасте. Тем не менее, ВОЗ рекомендует исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни ребенка. По мнению S. Halken, недостаточно доказательств того, что элиминационная диета в период беременности является профилактикой развития аллергии у ребенка в будущем.

В докладе A. von Berg широко освещался вопрос профилактического действия введения в рацион беременных

женщин витаминов А, D, С, полиненасыщенных жирных кислот, фолиевой кислоты, пре- и пробиотиков в отношении развития атопии. Представленные докладчиком работы имели крайне противоречивые результаты, и, хотя некоторые исследования показали положительный эффект витаминотерапии и употребления полиненасыщенных жирных кислот, рекомендовать их применение можно только после более подробного изучения данного вопроса и проведения рандомизированных исследований на достаточных выборках.

После рождения ребенка и завершения первого этапа грудного вскармливания наступает время введения прикорма. О питании и проявлениях пищевой аллергии у детей и взрослых прозвучало более 100 докладов, осветивших как вопросы патогенеза и конформационных взаимодействий белков, так и представивших рекомендации по элиминации продуктов в рационе. В докладе R. Launer прозвучало, что многие ученые изменили свою «генеральную линию», свой взгляд на элиминационную диету в раннем детстве. До 2007 г. ученые и врачи-аллергологи защищали необходимость исключения аллергенов для предупреждения и терапии пищевой аллергии. Однако в последнее время их мнение изменилось: не получено доказательств эффективности отсроченного введения в рацион детей первого года жизни определенных продуктов для предотвращения атопии. Докладчик рассказал о работе I. Lopez-Exposito и Y. Song из США (2009), в которой говорится, что употребление матерью в период беременности и лактации арахиса уменьшало риск развития аллергии у ребенка. Однако данное исследование было проведено на мышиной модели, поэтому невозможно экстраполировать полученные результаты для человека.

Большое количество докладов было посвящено аллергодиагностике, оценке эффективности различных тест-систем и возможности прогнозировать дальнейшее течение болезни. Несмотря на всеобщее применение кожных тестов, ряд исследователей акцентировали внимание на ограничениях данного метода, в частности для диагностики аллергии на лекарства (A. Romano). Автор отметил, что вклад кожного тестирования с PPL (пеницилин G) и MDM (minor determinant mixture) в диагностику гиперчувствительности немедленного типа в ответ на пенициллины, особенно клеточно-опосредованные реакции, очень ограничен.

К диагностике аллергии на лекарства обратились и другие ученые, в частности B. Ben Said, который рассматривал тест активации базофилов (BAT) для диагностики IgE-опосредованной аллергии на хинолоны на примере пациентов с анафилаксией. B. Eberlain также использовал методику теста активации базофилов для диагностики аллергии на антибиотики, но более новый ее вариант. Оба автора получили хорошие результаты, высокую чувствительность и специфичность тестов. Причем более эффективно было использование усовершенствованного теста (Flow 2 CAST, CCR3/CD63) вместо прежнего (Flow-CAST, IgE/CD63).

При пищевой аллергии используются серологические методы диагностики. Так, Воуано и соавт. проанализировали корреляцию прогрессирования клинических проявлений аллергии на куриное яйцо у детей в возрасте до 2 лет и уровня специфического IgE к белку куриного яйца. Было показано, что у детей, в анам-

незе которых при положительных результатах кожного тестирования уровни специфического IgE к белку были невысоки, существовала большая вероятность достижения толерантности к данному аллергену. При высоком уровне растворимого IgE (slgE) достижение толерантности было крайне редким явлением. Vanto с соавт. при исследовании развития у детей аллергии на коровье молоко в течение 4 лет установили, что большинство пациентов, которые в будущем развили толерантность к данному аллергену, имели уровень slgE < 2,00 кЕ/л, в то время как у детей с сохранившейся аллергией этот показатель превышал 2,00 кЕ/л. Как показал в своем докладе В.Е. Garcia, персистирование пищевой аллергии было связано с повышением чувствительности к определенным пищевым аллергенам. Так, например, повышение чувствительности к казеину преобладает у более старших детей, не преодолевших аллергию к белкам коровьего молока. Поэтому выявление сенсibilизации к этим белкам может объяснить прогрессирование симптомов после устранения вероятного причинного фактора, особенно у пациентов старше 3-х лет.

Дальнейший шаг аллергодиагностики — идентификация антигенных детерминант аллергена, которые распознаются специфическими IgE антителами пациента. Как было сказано В.Е. Garcia, линейные эпитопы казеина, овомукоида и белки арахиса Ara h1 и Ara h2 позволяют спрогнозировать, сохранится ли аллергия на молоко, яйцо, арахис, или пациент сможет преодолеть ее в дальнейшем. Повышение чувствительности к специфическим молекулам определенного источника пищи может иметь важное значение для увеличения риска серьезных реакций. Поэтому определение slgE к этим очищенным аллергенам позволяет выявить степень риска развития аллергических реакций при возможном контакте с этими продуктами. Так, к примеру, чувствительность к липидтранспортным белкам у пациентов с аллергией на розоцветные и хитиназы класса I у пациентов с «латекс-фруктовым» синдромом и 5-ω-глиадину у пациентов с аллергией на пшеницу связана с высоким риском крайне тяжелых аллергических реакций. В отличие от этого, чувствительность только к Bet v 1 (аллерген пыльцы березы) или профилину (актин-связывающий белок) не приводит к риску системной реакции. Кроме того, знание IgE реактивности с различными очищенными молекулами аллергенов позволяет прогнозировать наличие или отсутствие риска перекрестной реактивности.

Тема перекрестных реакций также была затронута на конгрессе. Активно изучаемая в настоящее время область фундаментальной аллергологии — перекрестная реактивность и понятие паналлергенов. Паналлергены — это растительные белки, повсеместно распространенные в природе, имеющие общие высококонсервативные последовательности, структуру и функции. Они отвечают за многие IgE-опосредованные перекрестные реакции между различными источниками растительных пыльцевых и пищевых аллергенов. Наиболее важные из паналлергенов — профилины, неспецифические липидтранспортные пептиды (нЛТП) и семейство Bet v 1 белков. Профилины и нЛТП обнаружены в пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, в растительных пищевых продуктах, а также латексе. Как рассказал D. Ebo, профили-

новая сенситизация является фактором риска развития аллергических реакций на множественные источники как пыльцевых, так и пищевых аллергенов растительного происхождения. Частота профилиновой сенситизации среди людей, имеющих аллергию, варьирует от 5 до 40% в зависимости от страны и региона проживания человека. Например, жители Северной Европы чаще всего реагируют на Bet v 1 белок березы, но только 5–7% имеют сенситизацию к березовому профилину. В то же время только 20–30% жителей Центральной Европы имеют положительную реакцию на Bet v 1, и аллергия на березу у них в основном связана с чувствительностью к минорным аллергенам. По сообщению Azero, аллергия на дыню, арбуз, помидоры, банан, ананас и апельсин могут рассматриваться как маркеры профилиновой гиперчувствительности в средиземноморских странах. В то же время Ole e 2 специфические IgE (антитела на профилиновый белок, содержащийся в оливке) были обнаружены у пациентов, страдающих аллергией на персик, грушу, дыню, киви и орехи. Таким образом, во многих докладах подчеркивается важность тщательного наблюдения за пациентом и необходимость ясной дифференцировки между перекрестной реактивностью и истинной сенситизацией.

В понимание проблемы НЛТП большой вклад внесли исследования команды ученых под руководством L. Luengo. В результате этих исследований было показано, что НЛТП являются главными белками, ответственными за перекрестные реакции. Чувствительность к НЛТП наиболее распространена в средиземноморском регионе и, напротив, редко наблюдается в Центральной и Северной Европе, где аллергия к розоцветным и фруктам (которые содержат в себе наибольшее количество НЛТП) много чаще связана с белком Bet v 1. В связи с этим большинство докладчиков, рассказывающих о проблеме перекрестной реактивности, — жители Италии, Испании и других южно-европейских стран. Наибольшее количество докладов посвящалось узкоспецифичным областям, таким как аллергия на персик или арахис. Интересно было отметить, что пациенты, имеющие НЛТП — специфические IgE, часто оказываются толерантны к очищенным от кожуры фруктам и некоторым овощам, таким как морковь, картофель, а также к дыне и бананам, поскольку НЛТП в основном локализованы именно в кожуре. Но помимо фруктов и овощей НЛТП широко представлены в орехах, аллергия на которые часто сопряжена с развитием тяжелой аллергической реакции — анафилаксии. Таким образом, возникает необходимость разрабатывать тест-системы, основанные на молекулярной диагностике. Появляется все больше доказательств, что четко определенные маркерные аллергены, пригодные как рекомбинантные белки, могут использоваться в постановке диагноза. А единственный растительный профилин может использоваться для диагностики пациентов, страдающих множественной пыльцевой или пищевой аллергией, связанной с продуктами растительного происхождения. Сейчас начинают создаваться ДНК-чипы, с помощью которых проводят исследования. Так, в своем докладе по диагностике аллергии V. Cardona ссылается на работу D. E. Ebo по диагностике аллергии на латекс с помощью ДНК-микрочипа (DNA-microarray), позволяющего определить множество паналлергенных белков.

Теме аллергенных чипов и их применению в клинической практике для диагностики аллергий была посвящена дискуссия A. Mari из Италии и T. Werfel из Германии о применимости, специфичности и значимости этого нового метода, а также интерпретации результатов тестирования. Технология микрочипов была совсем недавно введена в клиническую аллергологию. До этого метод применялся преимущественно в ДНК-технологиях. Суть метода состоит в том, что аллергены иммобилизуют в пятне на поверхности микроструктурного чипа диаметром 10–2000 мкм, предпочтительно 50–500 мкм, еще более предпочтительно — 150–250 мкм. Поскольку пятна имеют малый диаметр, можно иммобилизовать большое число аллергенов и различные концентрации специфических аллергенов на разных пятнах микроструктурного чипа, в результате чего обеспечивается один микроструктурный чип, с помощью которого в рамках одной автоматизированной стадии можно идентифицировать большое число аллергенов или определять их концентрации. На следующем этапе чип инкубируется с образцом сыворотки пациента, далее, связавшиеся с чипом иммуноглобулины пациента определяют с помощью по меньшей мере одного меченого антитела на специфический IgE. A. Mari говорил о том, что аллергенные чипы обнаруживают сенситизацию пациента в отсутствии информации о пациенте. В настоящее время в схеме обследования пациента на первом месте стоит анамнез болезни, на основе которого осуществляется поиск наиболее вероятных причинных аллергенов, что подтверждается или опровергается затем в серологических тестах по определению специфических IgE и кожных тестах с аллергенами. В то же время микрочип позволит за один тест провести исследование на 100 и более аллергенов. Например, при atopическом дерматите особенность проблемы заключается в том, что пациент часто имеет множественную сенситизацию и «размытый» анамнез болезни. Взрослые пациенты с тяжелым atopическим дерматитом реагируют с 30–50% всех аллергенов на аллергенном чипе. Исследование, выполненное H. Ott, R. Folster-Holst и соавт. в 2009 г., показало, что данный метод представляет собой перспективный инструмент для диагностики пациентов, страдающих atopией. Однако, как подчеркивает A. Mari, чем больше тестов выполняется, тем труднее становится интерпретировать их результаты. Необходимо создать различные микрочипы в отношении определенных клинических фенотипов пациентов, ведь существует риск, что врач-аллерголог пропустит редкий тип сенситизации к тем аллергенам, которые не нанесены на аллергенный чип. И, конечно, необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования перед введением метода аллергенных микрочипов в повседневную клиническую практику.

Помимо прикладных методов диагностики, уже внедренных в современную клиническую аллергологию, важное место занимают методы оценки генетической предрасположенности к развитию аллергии и молекулярные механизмы развития болезни. D. Leung в своем докладе привел результаты мета-анализа полиморфизма гена филагрина — важного структурного белка, участвующего в процессах регенерации и старения кожи. Филагриновые мутации являются серьезными и наиболее часто встречающимися факторами риска развития

атопического дерматита (АтД), раннего начала болезни, более тяжелого течения и рецидивирования, высокого уровня системной atopической сенситизации. Мутации филагрина затрагивают некоторые участки его гена, а их частота и распространенность различаются в регионах. Отметим, что данные мутации обуславливают около 45–50% atopических дерматитов. Большинство пациентов, страдающих АтД и имеющих полиморфизм филагрина, «перерастают» кожное заболевание. Основные дефекты в эпидермисе при АтД обнаружены с помощью геномного анализа (Е. Guttman-Yassky). Автором рассмотрена роль Т хелперов (Th) 17 в развитии АтД, обнаружена низкая экспрессия IL 23, которая ассоциирована с возрастанием риска развития АтД. IL 17, вырабатываемый Т клетками, индуцирует HbO2 в первичных кератиноцитах человека, в то же время IL 4 и IL 13 ингибирует этот эффект.

По данным К.Е. Nograles, Т клетки, продуцирующие IL 22, отвечают за увеличение уровня этого цитокина при АтД, несмотря на уменьшение IL 17 продуцирующих клеток. Этим же автором было проведено исследование по сравнению микроокружения при псориазе и АтД. Наблюдался значительно повышенный уровень интерферона (IFN) γ у больных с АтД по сравнению с контрольной группой, однако, несколько ниже, чем при псориазе. Резкое различие между сравниваемыми заболеваниями ученые наблюдали в уровнях IL 13, IL 17, IL 22. При АтД уровень IL 13 превышает нормальные значения в 40 раз. При псориазе его количество не изменено. Напротив, в патогенезе псориаза большое значение имеет высокий уровень IL 17, превышающий нормальные значения в 60 раз, который, в свою очередь, при АтД повышается не более чем в 5 раз. Значительное повышение уровня IL 22 также более характерно для АтД (в 15 раз) по сравнению с псориазом (в 3–4 раза от контрольной группы). Таким образом, автор делает вывод, что ведущую роль в развитии псориаза играет дисбаланс в продукции IL 17 и IFN γ , в то время как при АтД, помимо IFN γ , определенную роль играют IL 13 и IL 22.

В другой, рассмотренной на конгрессе, работе (М. Wittmann), было показано, что IL 27 также весьма значим для людей, страдающих atopией. Исследуемый цитокин экспрессируется у людей с хроническим, но не острым, поражением кожи и стимулирует кератиноциты, что ведет к активации сигнальной молекулы STAT1 и запуску дальнейшей реакции. IL 27 действует как первичный сигнал на кератиноциты, вызывая выработку ими хемокинов и экспрессию молекул на поверхности, например, фактора некроза опухоли (TNF) α . Таким образом, IL 27 поддерживает воспаление в коже у пациентов с рецидивирующим atopическим дерматитом. Еще одна важная молекула — IL 32, экспрессирующаяся преимущественно кератиноцитами и модулирующая апоптоз этих клеток при АтД. Изучением ее значения занимаются N. Mayer и M. Zimmermann. Ими показано (2010 г.), что уровень IL 32 в сыворотке крови пациента коррелирует с тяжестью АтД, а экспрессия данного цитокина значительно возрастает под действием IFN γ (в большей степени), а также TNF α .

На увеличение риска развития АтД оказывает влияние также полиморфизм гена тимического стромального лимфопозитина, полиморфизм рецептора IL 7, мутации в гене TLRs (например, дисфункция TLR2).

Новинка

5 ЗВЕЗД ЗАЩИТЫ КОЖИ МАЛЫША



НАШ САМЫЙ
СУХОЙ и ТОНКИЙ

Теперь на 20% тоньше!

Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

География выездных мероприятий, проводимых Союзом педиатров России, расширяется: 21–22 сентября 2010 г. в столице Северо-Кавказского федерального округа — Ставрополе на базе медицинской академии прошла Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».

В рамках конференции также были проведены VII Форум «Дети и Лекарства», IV Форум «Питание и здоровье детей», I Форум «Актуальные проблемы детской хирургии, анестезиологии-реаниматологии».

Организаторы научно-практической конференции — Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Министерство здравоохранения Ставропольского края, Российская академия медицинских наук, Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей РАМН, Ставропольская государственная медицинская академия, Региональный общественный фонд содействия охране здоровья детей «Здоровый ребенок», выставочная компания «Меткомцентр».

Ставропольская государственная медицинская академия не впервые становится базой для проведения столь

весомого научного мероприятия, что является признанием заслуг ставропольской педиатрической школы, а также свидетельством внимания к проблемам региона со стороны научной и политической общественности. Конференция собрала большое число участников — в ней приняли участие 1173 специалиста, работающих с детьми.

Среди почетных гостей были председатель исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президент РАМН, академик РАМН, профессор А.А. Баранов; первый заместитель руководителя фракции партии «Единая Россия», член комитета Государственной думы по охране здоровья, профессор Т.В. Яковлева; заместитель директора Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития РФ, профессор О.В. Чумакова; заместитель директора Научного центра здоровья детей РАМН по научной работе, профессор, почетный лектор Королевского колледжа Лондона, доктор Дэвид Макинтош и другие.

Врачи-педиатры, детские хирурги, анестезиологи и реаниматологи, фармакологи прибыли на конференцию из Москвы, Санкт-Петербурга, Республик СКФО и ЮФО, Архангельской, Тюменской, Волгоградской областей, Саратова, Самары, Якутска, Магадана, Иваново, Казани. Своим научным опытом и умениями делились делегаты из 22 медицинских вузов, в числе которых высшие учебные заведения СКФО, ЮФО, Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Казани, Тюмени, Баку (Азербайджан), врачи практического здравоохранения — около 300 педиатров городских и районных больниц Ставропольского края, а также врачи-интерны, ординаторы, студенты СтГМА.

В рамках конференции прозвучало более 160 научных докладов, состоялись 36 симпозиумов, 3 круглых стола, телемост Россия-Швейцария, посвященный современным технологиям в дистанционном консультировании и проведению показательных оперативных пособий в детской хирургии, ведущими учеными были прочитаны лекции по актуальным вопросам педиатрии. В фойе академии прошла 12-я Медицинская специализированная выставка «Охрана здоровья детей — новые технологии — 2010».



Почетный лектор Королевского колледжа Лондона, доктор Дэвид Макинтош

Для представителей СМИ состоялась пресс-конференция с организаторами, участниками, гостями научной конференции и представителями органов власти Ставропольского края, которые охотно общались с корреспондентами и подробно отвечали на все заданные вопросы.

Большой интерес у участников вызвал ставший уже традиционным Конкурс молодых ученых, итоги которого подвели на церемонии закрытия конференции. Свои научные разработки в области фармакотерапии и диетологии в педиатрии представили 20 юношей и девушек из Москвы, Ставрополя, Ростова и Краснодара. Члены Конкурсной комиссии во главе с профессором Л.С. Намазовой-Барановой обратили внимание участников конференции на высокий уровень всех научных работ и отметили специальным призом проект 4 студентов 6 курса педиатрического факультета СтГМА.

По итогам оценки присланных молодыми авторами тезисных сообщений, стендовых докладов, изложения авторской точки зрения, места распределились следующим образом: 3 место разделили А.В. Ягупова, врач-ординатор кафедры детских болезней № 1 СтГМА, с исследовательской работой «Изменение липидного обмена у детей Ставропольского края, страдающих смешанной формой муковисцидоза» и Е.Е. Маковкина, ассистент кафедры детских болезней № 3 Ростовского государственного медицинского университета, с работой «Региональные особенности соматотипа здоровых детей в возрасте от 3 до 7 лет». «Серебро» получил ординатор кафедры детской хирургии с курсом реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии И.Н. Герасименко, который представил работу «Современные методы лечения эхинококкоза печени у детей». Победителем конкурса стала О.Н. Германова — врач консультативно-диагностического кабинета Краевой клинической инфекционной больницы Ставрополя с исследованием на тему «Обструктивные бронхиты у детей с инфекциями респираторного тракта».

Церемония закрытия научно-практической конференции проходила в теплой дружеской обстановке. Ректор Ставропольской государственной медицинской академии, профессор В.Н. Муравьева вручила организаторам и почетным гостям конференции памятные грамоты с признаниями, а академик РАМН А.А. Баранов в знак благодарности подарил Ставропольской академии часы с символикой Союза педиатров. После этого участники, организаторы и гости конференции обменялись теплыми словами и сделали несколько коллективных фотоснимков на память.



В зале заседания



Пресс-конференция для представителей СМИ



Фото на память

От редакции

Представляем работы победителей ставшего уже традиционным Конкурса молодых ученых, проводившегося в рамках Научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (21–22 сентября 2010 г., Ставрополь).

О.Н. Германова (I место)

Ставропольская государственная медицинская академия

Обструктивные бронхиты у детей с инфекциями респираторного тракта

106

Актуальность. В последнее десятилетие наблюдается рост удельного веса обструктивных бронхитов (ОБ) у детей с ОРИ, характеризующихся тяжестью и склонностью к рецидивированию.

Цель исследования: выявление дифференциально-диагностических отличий обструктивного бронхита, ассоциированного с различными инфекциями респираторного тракта, для определения неблагоприятного прогноза и профилактики рецидивирующих форм.

Пациенты и методы. В исследование были включены 180 детей с ОБ в возрасте от 6 мес до 6 лет. Этиология респираторных инфекций подтверждалась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментного анализа (ИФА) и реакцией иммунофлюоресценции (РИФ). У 73 детей проводилось исследование иммунного статуса.

Результаты. Этиологическая структура была представлена аденовирусной инфекцией (23,3%), респираторно-синцициальной (РС) инфекцией (16,7%), парагриппом (13,9%), гриппом (10%), а также смешанными вирусно-хламидийной (ВХ) (19,4%) и вирусно-микоплазменной (ВМ) (16,7%) инфекциями. ОБ у детей с аденовирусной инфекцией сопровождался легким течением обструкции (76,2%) на фоне яркого и длительного катара ($14,8 \pm 2,5$ дней). Особенностью ОБ при РС-инфекции явилось его развитие в ранние сроки (на $1,8 \pm 0,2$ сут), тяжелое (53,3%) и длительное ($9,4 \pm 1,4$ дней) течение, преобладание симптомокомплекса бронхиолита, длительная смешанная одышка ($7,0 \pm 0,6$ дней), дыха-

тельная недостаточность II степени (56,7%). ОБ при парагриппе имел среднетяжелое течение (75%), сопровождался непродолжительным катаральным синдромом ($7,7 \pm 1,8$ дней), симптомокомплексом ларинготрахеита. ОБ при гриппе отличался среднетяжелым и недлительным течением ($3,8 \pm 0,7$ дней) на фоне яркой и длительной ($9,2 \pm 1,5$ сут) интоксикации, выраженного трахеита. При ВХ-инфекции ОБ возникал на $3,8 \pm 0,2$ сут от начала ОРИ, протекал с длительной обструкцией ($9,7 \pm 1,1$ дней, $p < 0,05$), кашлем $20,4 \pm 4,1$ дня. ОБ при ВМ-инфекции развивался в поздние сроки ($4,2 \pm 0,3$ дня), характеризовался легкой (67%), но длительной бронхообструкцией ($8,5 \pm 1,6$ суток), продолжительным кашлем ($30,2 \pm 6,1$ дней) на фоне умеренной интоксикации (93,4%). Рецидивирующий характер ОБ наблюдался у 57,1% детей с ВХ и у всех детей с ВМ-инфекцией ($p < 0,05$) с непрерывно рецидивирующим течением у 13,3% детей при ВМ-инфекции. Бронхиальная астма была диагностирована в 20% случаев при ВМ и в 14,3% при ВХ-инфекциях. Более выраженные изменения в иммунном статусе регистрировались у пациентов с сочетанными ВХ- и ВМ-инфекциями в виде уменьшения функциональной активности фагоцитирующих клеток, снижения показателей Т-клеточного звена иммунитета, снижения уровня IgA, его селективного дефицита — 13,3%, повышения IgE.

Выводы. Индивидуальной диспансеризации и иммуно-реабилитации требуют обструктивные бронхиты, ассоциированные со смешанными ВХ- и ВМ-инфекциями.

И.Н. Герасименко (II место)

Ставропольская государственная медицинская академия

Современные методы лечения эхинококкоза печени у детей

Актуальность. Эхинококкоз человека — тяжелое паразитарное заболевание, характерное для Ставропольского края. По данным Госсанэпиднадзора МЗ РФ (2007), количество больных эхинококкозом за последние пять лет возросло в 3 раза.

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения эхинококкоза печени на основе выбора оптимальной методики ликвидации остаточной полости.

Пациенты и методы. В клинике детской хирургии Ставропольской государственной медицинской академии на КДКБ Ставрополя за период 1997–2008 гг. находилось 60 детей с эхинококкозом печени. Первичный эхинококкоз был диагностирован у 45 (75%) пациентов, рецидивирующий — у 15 (25%). У 40 больных имелись одиночные кисты печени, у 20 больных — множественный эхинококкоз легких и печени.

Результаты. Операцией выбора и ликвидацией остаточных полостей в нашей клинике является закрытая эхинококкэктомия и ликвидация остаточной полости — оментопластика, что позволяет избежать послеоперационных осложнений. Частота последних при таком выборе ликвидации остаточной полости снизилась до 30%. Для профилактики рецидива проводим пред- и послеоперационную химиотерапию препаратом Немазол (в послеоперационном периоде — 1–2 курса в течение 28 дней).

Заключение. Тактика обработки ликвидации остаточной полости (оментопластика) является наиболее рациональной при хирургическом лечении эхинококкоза печени у детей. Проведение предоперационной и послеоперационной химиотерапии позволяет избежать развития рецидивов эхинококкоза печени у детей.

Е.Е. Маковкина (III место)

Ростовский государственный медицинский университет

Региональные особенности соматотипа здоровых детей в возрасте от 3 до 7 лет

Актуальность. Исследование физиологии роста и развития ребенка на разных этапах онтогенеза является одним из основных критериев здоровья и самым доступным методом его оценки.

Цель исследования: изучение состояния здоровья детей с позиций конституциональной типологии.

Пациенты и методы. Обследовано 1020 детей в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих детские дошкольные учреждения Ростова-на-Дону. Дети были распределены по 9 возрастным группам: 3 года ($n = 52,4\%$), 3,5 года ($n = 105,8\%$), 4 года ($n = 136,10\%$), 4,5 года ($n = 156,12\%$), 5 лет ($n = 201,17\%$), 5,5 лет ($n = 162,13\%$), 6 лет ($n = 157,12\%$), 6,5 лет ($n = 102,8\%$), 7 лет ($n = 199,16\%$).

Проводилось нетрадиционное метрическое соматотипирование по методике Р.Н. Дорохова с использованием алгоритма, разработанного на кафедре нормальной анатомии Ростовского государственного медицинского университета. Оценивались 3 уровня соматического варьирования: габаритный, компонентный (с определением жировой, мышечной и костной массы) и пропорциональный.

Результаты. Установлено, что у большинства здоровых дошкольников доминирующим является мезосомный соматотип во всех возрастных группах, особенно у детей пяти лет (до 91%). Видно отчетливое преобладание макросомного соматотипа у детей 3 (12%)

и 7 (16%) лет и микросомного — у детей 7 (12%) лет. При анализе жировой массы выявлено, что у девочек к 6 годам жизни наблюдается ее нарастание до 57%, а у мальчиков происходит снижение жировой массы от 37 до 26%. При оценке костной массы доминирует мезосомный тип у мальчиков во всех возрастных группах. При сопоставлении пропорционального уровня варьирования и оценки костной массы была выявле-

на интересная закономерность: максимальная костная масса совпадала с максимальным удлинением конечностей в 4–5-летнем возрасте как у мальчиков, так и у девочек.

Заключение. Полученные нами данные могут быть использованы при создании сомато-диагностических критериев оценки конституциональных особенностей детей юга России.

А.В. Ягупова (III место)

Ставропольская государственная медицинская академия

Изменения липидного обмена у детей Ставропольского края, страдающих смешанной формой муковисцидоза

108

Актуальность. Муковисцидоз является важной медико-социальной проблемой, в решении которой участвуют специалисты разного профиля. Изменения жирового обмена у детей Ставропольского края (СК), страдающих муковисцидозом, до настоящего времени не изучены.

Цель исследования: изучить изменения липидного обмена у детей Ставропольского края, страдающих смешанной формой муковисцидоза.

Пациенты и методы. Наблюдались 20 больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение КДКБ Ставрополя. Контрольную группу составили 20 здоровых детей того же возраста. Липидный спектр сыворотки крови и мембран эритроцитов определялся методом тонкослойной хроматографии, транспортные формы липидов определялись методом высоковольтного диск-электрофореза в полиакриламидном геле.

Результаты. До лечения у детей Ставропольского края, страдающих смешанной формой муковисцидоза, уровни фракций ФТЭАм, СХм, НЭЖКм, ЭХм и коэффициента α - и β -липопротеидов были достоверно ниже, чем у здоровых детей, а уровни ОЛ, НЭЖК, ЭХ, ЛФТХ, ФТХ, ЛФТХм,

СФМм, ФТХм, ТГм, ХМ, пре- β -ЛП, β -ЛП и КНА — были достоверно выше, чем в контроле.

После лечения фракция ТГ уменьшилась и стала достоверно ниже, чем у здоровых детей, а ЭХ, ЛФТХ, ЛФТХм, СФМм, ФТХм, ОФЛм и ХМ, хотя и уменьшились, но оставались достоверно выше, чем в контроле.

Уровни ФТЭА и коэффициента α - и β -липопротеидов повысились, но не достигли нормативов. Несмотря на проведенное лечение уровни СХм, НЭЖКм, β -ЛП и КНА продолжали снижаться, а ЭХм — резко повысился и стал достоверно выше физиологической нормы. Только 3 фракции приблизились к границам физиологической зоны: ФТХ, пре- β -ЛП и α -ЛП.

Выводы. У детей Ставропольского края, страдающих смешанной формой муковисцидоза, как до, так и после лечения остается ярко выраженная дислипидемия, причем изменения в липидном и фосфолипидном спектре сыворотки крови и мембран эритроцитов, а также в липопротеидном спектре сыворотки крови носят стойкий характер как до, так и после лечения, что еще раз подчеркивает паллиативный характер терапии муковисцидоза и диктует необходимость коррекции выявленных нарушений.

От редакции

Уважаемые коллеги, предлагаем вашему вниманию очередной выпуск газеты EPA/UNEPSA.

От редактора

Европейская ассоциация педиатров (EPA/UNEPSA) объединяет специалистов-педиатров Старого Света и является частью Международной ассоциации педиатров (IPA). В рамках Конгресса IPA-2010, который проходил в Йоханнесбурге, было принято решение об изменении структуры организационного комитета, а также был избран новый Президент IPA.

Президентом Международной ассоциации педиатров на период 2010–2013 гг. стал профессор Серджио Кабрал. Преемником его был избран профессор Андреас Константопулос, который в будущем продолжит миссию IPA во всем мире и будет активно способствовать дальнейшему развитию педиатрической науки. Президенты будут осуществлять свою деятельность в рамках нового понимания педиатрии, и важная роль в этом по-прежнему принадлежит экс-президенту IPA проф. Чок Ван Чану. Я уверен, что следующий Конгресс IPA, который будет проводиться в 2013 г. в Мельбурне, подтвердит правильность стратегии, выбранной Ассоциацией.

В современную эру развития науки появилась необходимость постоянного расширения знаний. Совместно с Кокрейновским Сотрудничеством мы создали новый проект. Пожалуйста, уделите внимание обращению докторов Терри Классен и Катрины Уиллиамс и посвятите несколько минут заполнению опросника. Эта работа будет способствовать усовершенствованию диагностики, построению прогнозов, а также укрепит позиции EPA/UNEPSA.

Подготовка к пятому Европейскому конгрессу педиатров (Europediatrics), который пройдет в Вене 23–26 июня 2011 г., проводится на очень высоком уровне. Проф. Армидо Рубино (Председатель научного комитета) и проф.

Вильгельм Каульферш (Президент Europediatrics 2011) непрерывно работают над его подготовкой. Участников конгресса ждут интересные темы в рамках сессий научной программы и много новой информации. Знаменитый стиль EPA/UNEPSA, характеризующийся стремлением к непрерывному и открытому общению ее участников, сделает участие в этом событии не только полезным, но и приятным. Принимая во внимание, что Конгресс будет проходить в несравненной Вене, колыбели искусств, это мероприятие просто невозможно пропустить.

В данном выпуске следует отметить результаты клинического исследования протеомов, выполненное проф. Й. Эрихом. Это настоящий прорыв в области лечения проблем почек и мочеполового тракта.

Раздел «Новости», как и обычно, предоставит вам новую информацию о событиях в жизни европейской педиатрии. Мы выражаем благодарность проф. Ф. Чюлю-Кокуграш за информацию об истории Турецкой педиатрической ассоциации, которая отражает развитие педиатрии как науки в этой большой стране.

Наконец, я еще раз хотел бы сказать, что мы ждем от членов нашей ассоциации данные для публикации клинических случаев, информацию о событиях в области педиатрии, другие новости от локальных педиатрических обществ Европы. Мы будем очень рады сотрудничать с вами!

Мануэль Мойя
Редактор службы новостей

P.S. Если Вы хотите получать электронные уведомления о новых публикациях, вышлите нам запрос по e-mail: epa-unepsa@candc-group.com

Протеомный анализ мочи и выявление биомаркеров болезней почек у детей

Jochen H.H. Ehrich and Eric Schiffer

Во всех разделах педиатрии требуются биомаркеры, способные определить микроорганизмы, вызывающие заболевание, его тяжесть, прогноз и мониторинг лечения. Анализ протеома (proteomics) позволяет рассчитывать на открытие новых биомаркеров на протеиновом уровне и понимание патофизиологических изменений, связанных с течением болезни и его прогрессированием. Моча — хороший материал для протеомного анализа, так как она может быть получена в больших количествах, без особых специальных процедур забора материала (Thongboonkerd, 2007), состояние ее более стабильно по сравнению с кровью (Kolch et al., 2005) и она позволяет идентифицировать валидные биомар-

керы как ренальных, так и системных заболеваний (Decarmer et al., 2006).

Недавно были получены многочисленные маркеры, характерные для некоторых видов ренальной обструкции, таких как маточно-тазовые спайки (МТС) и пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР). Однако, строгая клиническая валидация специфических биомаркеров часто ограничена. На заре исследований потенциальных биомаркеров клиническая протеомика породила большие надежды, однако, затем наступила «клиническая депрессия».

Анализ проведенных исследований показал, что недостатки протеомного анализа определяются невозможностью достоверной верификации микроорганизмов, вызывав-

ших заболевание в исследуемой группе, недостаточно четким обозначением возраста и пола пациентов в контрольной группе. Необходимо избегать ошибок на этапе подготовки к проведению анализа: сбор мочи, хранение, подготовка препарата. Нужно принимать во внимание различия в получении данных по 4 разным протеомическим методикам:

- двухразмерный гелевый электрофорез (2DE-MS);
- жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (LC-MS);
- лазерное усиление поверхности десорбция/ионизация в сочетании с масс-спектрометрией (SELDI-MS);
- капиллярный электрофорез в сочетании с масс-спектрометрией (CE-MS);
- микропротеиновое выстраивание (PMA).

Кроме того, недостаток валидации при слепом анализе и последующей обработке данных большого числа пациентов часто ограничивает количество начальных анализов протеомикса (URL: <http://www.mcponline.org/cpmeeting/cguidelines.pdf> или http://www3.interscience.wiley.com/homepages/112770559/2456_instruc.pdf).

Обсудим современное использование этих методик при детских болезнях. Для почечного синдрома Фанкони (FS) характерны глюкозурия, потеря электролитов, бикарбоната и лактата, гипераминоацидурия и микропротеинурия. Мы изучали низкомолекулярную уринарную протеому для идентификации выделенных пептидов у 7 детей с цистинозом и у 6 пациентов с FS, вызванным ифосамидом (исследуемая группа), у 54 здоровых добровольцев и 45 пациентов с другими почечными заболеваниями. Мы проводили слепым методом исследование у 11 пациентов с FS и 9 пациентов с почечными заболеваниями другой этиологии. Специфичность выявления FS составила 89%, чувствительность — 82%. Маркеры пептидов, составляющих элементы протеома, являются фрагментами остеопонтина (osteopontin), уромодулина (uromodulin) и коллагена α -1. Таким образом, уринарный протеомикс может быть использован для диагностики FS в педиатрии и в будущем может стать инструментом для неинвазивной диагностики

FS. Количественное уменьшение протеиновых маркеров остеопонтина и уромодулина свидетельствует об утрате функции тубулярной экскреции у пациентов с FS.

Протеомный анализ мочи позволяет идентифицировать болезнь, связанную с поражением не только почки, но и всей мочевыделительной системы, в том числе обструкции, связанной с маточно-тазовой спайкой. При этом состоянии необходимо максимально рано выявить высокий уровень UPJO, требующий хирургической коррекции, во избежание ренальных повреждений.

В нашем исследовании 12 из 27 детей имели релевантный UPJO диагноз, установленный магнитно-резонансной томографией. У детей в возрасте менее 1 года анализ протеома мочи прогнозировал обструкцию, чувствительность составила 83%, специфичность — 92%. У более старших пациентов чувствительность уменьшалась до 20%, а специфичность — до 66%.

Частота первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) составляла около 1% у детей младшего возраста. Распространенность ПМР — почти у 50% сиблингов с доминирующей аутомной наследственностью. Тяжелые степени рефлюкса (IV и V степени) требовали хирургического лечения и наблюдались в 12% ПМР.

Ранняя диагностика и адекватное лечение ПМР могут предупредить рефлюксную нефропатию. Ее наличие определяется радиоизотопным исследованием, являющимся, во-первых, дорогостоящим методом, а во-вторых, подвергаящим ребенка радиоактивному облучению. Необходимо развивать новые методики для ранней диагностики рефлюксной нефропатии. Мы делаем ставку на работу с биомаркерами CE-MS.

Однако для интенсификации усилий по поиску биомаркеров у детей при болезнях почек и мочеполового тракта необходимо использование и сочетание современных технологий, проведение клинических испытаний. Успех обеспечит только проведение широкомасштабных многоцентровых исследований, в т.ч. протеома мочи, при совместном участии педиатров, детских хирургов, детских урологов.

Турецкая педиатрическая ассоциация

Турецкая педиатрическая ассоциация (ТПА) была основана в 1930 г. под названием «Совет педиатров», первым президентом был Kadri Rasit Anday.

В 1935 г. название было изменено на «Стамбульскую педиатрическую ассоциацию».

С 1954 г. Ассоциация является членом IPA.

С 18.12.1954 г. Ассоциации дано новое название: «Турецкая педиатрическая ассоциация».

В 1969 г. она получила статус некоммерческой организации, а в 1997 г. стала членом UNEPSA.

В 1961 г. состоялся 1-й Национальный конгресс педиатров.

В 2008 г. в Стамбуле был проведен Europediatrics.

В 1934 г. вышел в свет 1-й официальный журнал ассоциации под названием «Child Clinic», а в 1997 г. его переименовали в «Turkish Archives of Paediatrics».

Журнал выходит 5 раз в год, один из номеров (специальный выпуск) посвящается национальному конгрессу.

Турецкие педиатры не забывают и о своей ответственности за социальные проблемы турецких детей. На каждом конгрессе обсуждаются такие темы, как «Детский труд», «Дети и жестокость», «Дети и война».

Кроме того, ТПА организует семинары в Анатолии (азиатской части Турции) совместно с местными университетами и своими локальными подразделениями, где уровень посещаемости традиционно высок.

ТПА оказала серьезную финансовую поддержку 17 научным исследованиям (2005–2009 гг.). Одно из них было проведено под руководством Ассоциации профессором Muijan Alikasifoglu в сотрудничестве с ВОЗ. Ассоциация одной из первых приняла участие в изучении здоровья подростков вместе с EPA/UNEPSA, результаты которого были опубликованы в 2009 г.

Исследовательский проект Cochrane Child Health Field

Дорогие коллеги и друзья!

Приглашаем вас принять участие в исследованиях, проводимых Cochrane Child Health Field. Мы просим детских клиницистов присылать нам вопросы, с которыми они сталкиваются в своей практике, в области диагностики или прогнозирования при лечении болезней органов дыхания у детей и подростков.

Мы ищем вопросы, представленные в формате PICO. «PICO» означает: Участники (Participants) (P); Вмешательство (Intervention) (I); Сравнение (Comparison) (C); Результат (Outcome) (O).

Как вам известно, тактика лечения детей зачастую экстраполирована из исследований, проводившихся у взрослых, тогда как некоторые моменты патогенеза болезней и физиологические процессы различны у взрослых и детей. Результаты исследований у детей, особенно раннего возраста, могут значительно отличаться от таковых у взрослых при использовании тех же методик. Таким образом, практикующим детским врачам важно иметь необходимые источники, отражающие детскую физиологию и течений болезней в детской популяции.

Ваше участие в этом исследовании поможет нам определить тип вопросов, ответы на которые клиницисты

ищут в своей ежедневной практике. Пришлите нам, пожалуйста, хотя бы один клинический вопрос в формате PICO, касающийся болезней органов дыхания у детей (вмешательство, диагностика или прогноз). Пожалуйста, будьте лаконичными — см. вопросник, приводимый ниже для примера. Если у вас возникнут вопросы, обращайтесь, пожалуйста, к Иве Сето по адресу: seto@ualberta.ca

Отправив нам клинический вопрос, вы автоматически даете информированное согласие стать участником данного исследования. Возможно, мы свяжемся с вами снова (по e-mail), чтобы прояснить ваш вопрос или ответить на другие ваши вопросы, которые могут у вас возникнуть; пригласить вас принять участие во 2-й фазе проекта (тестирование и обратная связь в формате клинического ответа); попросить вас прислать нам другие вопросы.

С наилучшими пожеланиями,

D-r Terry Klassen and D-r Katrina Williams
Координаторы проекта The Cochrane Child Health Field

111

Исследовательский проект, предложенный The Cochrane Child Health Field

Вопрос по вмешательству

Каков период разрешения клинических симптомов и/или признаков у детей с острой пневмонией без хронического бронхолегочного заболевания, получающих ацетилцистеин или карбоцистеин в сравнении с плацебо?

Р (участники)	Педиатрический пациент с острой пневмонией, без хронического бронхолегочного заболевания
I (вмешательство)	Ацетилцистеин и карбоцистеин
C (сравнение)	Плацебо
O (результат)	Время разрешения клинических симптомов и/или признаков

Вопрос по диагностике

Какова диагностическая ценность обнаружения Galactomannan при аспергиллезе у иммунокомпрометированных пациентов

Р (участники)	Ребенок с нарушениями иммунитета
I (диагностический тест или процедура)	Обнаружение Galactomannan при инвазивном аспергиллезе
C (сравнение)	Стандартное при диагнозе «инвазивный аспергиллез»
O (результат)	Диагностическая точность, чувствительность, специфичность

Вопрос по прогнозированию

Наблюдается ли у дошкольников с бронхиальной астмой более тяжелое течение болезни (по длительности и выраженности симптомов) по сравнению с детьми школьного возраста с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом?

Р (участники)	Дошкольники, больные астмой (с или без аллергического ринита)
I (временные рамки и/или окружающая среда)	Минимум 12 месяцев наблюдения
C (сравнение)	Аллергический ринит или его отсутствие
O (результат)	Персистирующая или тяжелая форма астмы

Пришлите, пожалуйста, такой вопросник координатору исследования
Iva Seto по адресу: seto@ualberta.ca

Новости

ЮЖНАЯ АФРИКА

С 4 по 9 августа 2010 г. Конгресс IPA с большим успехом прошел в Йоханнесбурге, Южная Африка. Это заметное событие в истории Международной педиатрической ассоциации, так как Конгресс проходил в год столетнего юбилея IPA.

IPA была создана в Париже в 1919 году под руководством Виктора Анри Ютинеля (Victor Henry Hutinel) при участии представителей из 16 стран. На сегодняшний день в Ассоциации состоит 148 национальных, 7 региональных, 16 обществ по узким специальностям и 1 комитет педиатрических кафедр, что представляет в общей сложности один миллион педиатров с одним объединенным голосом, представляющим глобальное здравоохранение. EPA/UNEPSA была представлена на выставке Конгресса IPA-2010 стендом с информацией о предстоящих событиях и инициативах Ассоциации.

В рамках Конгресса IPA-2010 состоялись выборы нового Президента и Постоянного комитета Международной педиатрической ассоциации.

Избранным Президентом стал профессор Андреас Константопулос, действующий Президент EPA/UNEPSA. На церемонии закрытия Конгресса IPA профессор Чок Ван Чан (Chok Wan Chan) поздравил от имени президиума IPA профессора Сержио Кабрал (Sergio Cabral), который будет занимать почетный пост председателя с 2010 по 2013 г.

Вновь сформированный Постоянный комитет будет иметь следующую структуру:

Постоянный комитет

Африка (Sub-Saharan) (Союз африканских педиатрических обществ и ассоциаций — UNAPSA)

- Франсуа Толл (Francois Tall, Буркина Фасо), региональный президент
- Анжела Около (Angela Okolo), Нигерия

Азия — Тихий океан (Азиатско-Тихоокеанская педиатрическая ассоциация — APPA)

- Ксиао Ху Хе (Xiao Hu He), Китай, региональный президент
- М.А. Арис (M. A. Aris), Пакистан
- Йошикатсу Это (Yoshikatsu Eto), Япония
- Навин Такер (Naveen Thacker), Индия

Центральная Азия (Союз национальных педиатрических обществ туркоговорящих стран)

- Энвер Хасаноглу (Enver Hasanoglu), Турция, региональный президент
- Ахмадуддин Мари (Ahmaddudin Maarij), Афганистан

Европа (Союз национальных педиатрических обществ и ассоциаций)

- Лейла Намазова-Баранова, Россия, региональный президент
- Патриция Гамильтон (Patricia Hamilton), Великобритания

Латинская Америка (Латиноамериканская педиатрическая ассоциация — ALAPE)

- Хернандо А. Вилламизар (Hernando A. Villamizar), Колумбия, региональный президент
- Гонзало Гламбруно (Gonzalo Glambruno), Уругвай

Ближний Восток и Северная Африка (Союз арабских педиатрических обществ)

- Али-Эль Халаби (Ali-El Halabi), Иордания, региональный президент
- Жозеф Хаддад (Joseph Haddad), Иордания

Северная Америка

- Гари Пекелес (Gary Pekeles), Педиатрическое общество Канады
- Джей Е. Беркельхамер (Jay E. Berkelhamer), Американская академия педиатрии

Международные общества по узким специальностям

- Международное общество социальной педиатрии и детского здоровья (ESSOP) — Джорджио Тамбурлини (Giorgio Tamburini), Италия
- Международная ассоциация детских неврологов (ICNA) — Мохамад Микати (Mohamad Mikati), Ливан
- Международная ассоциация руководителей педиатрических академий (IPALA) — Питер Купер (Peter Cooper), Южная Африка
- Международная ассоциация детских нефрологов (IPNA) — Джи Динг (Jie Ding), Китай

- Международное общество тропической педиатрии (ISTP) — Михаэль Кравинкель (Michael Krawinkel), Германия

ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА

В Праге 22–25 сентября 2010 г. состоялась 49-я ежегодная Конференция Европейской ассоциации детской эндокринологии (ESPE). В ней приняли участие более 3000 делегатов из 91 страны. Это была самая многочисленная встреча детских эндокринологов, когда-либо проходивших в Европе. Тема встречи — «Наведение мостов в клиническом лечении и базовые исследования». EPA/UNEPSA была представлена на выставке этого важного мероприятия с информацией о важных событиях и инициативах Ассоциации.

ГЕРМАНИЯ

По случаю 95-й годовщины со дня рождения профессора Клауса Бетке (Klaus Betke) в Мюнхене был организован специальный симпозиум в честь знаменитого европейского педиатра.

Проф. Клаус Бетке с 1967 по 1983 гг. был директором Университетской детской клиники Хаунэршен Киндершпиталь в Мюнхене и одним из «отцов» EPA/UNEPSA, которая была основана в 1976 г.

Клаус Бетке был опытным и великолепным клиницистом-педиатром, успешным исследователем, выдающимся академическим преподавателем и стратегом-менеджером. Он работал в качестве резидента, а позднее — консультантом университетских детских госпиталей в Вюрцбурге, Эрлангене, Фрайбурге, затем стал профессором педиатрии и заведующим кафедрой в Тюбингене и Мюнхене. Под его руководством клиника Хаунэршен Киндершпиталь стала лидирующим педиатрическим учреждением в Германии.

Его квалификационная работа на звание лектора университета была посвящена изучению гемоглобина у новорожденных. Вместе со своим близким другом и соратником Enno Kleihauer он разработал методику окрашивания гемоглобина, которая позволила специалистам-гематологам лучше описывать и наблюдать за тяжелыми состояниями во время беременности, на ранних этапах жизни ребенка и при нарушениях гемопоэза.

EPA/UNEPSA в значительной мере обязана профессору Бетке своей успешной историей, особенно в первые годы после ее основания. В 1984 г., за пять лет до падения Берлинской стены, Бетке был генеральным секретарем UNEPSA и организовал Конгресс UNEPSA (который теперь называется Europaediatrics) совместно с проф. Patzer в Эрфурте, бывшей ГДР. Это один из многочисленных примеров того, что проф. Клаус Бетке был одним из ведущих международных координаторов педиатрии в Европе, несмотря на железный занавес.

Все члены EPA/UNEPSA благодарят Клауса Бетке за его вклад в нашу ассоциацию и желают ему всего наилучшего.

ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

Престижный журнал New England Journal of Medicine (NEJM.org) опубликовал обзор о предпочтениях читателей еженедельников.

После появления онлайн публикаций в 1995 г. их рост и развитие очевидны. Сейчас только 20% полумиллионной аудитории читателей остались преданными публикациям в виде «жесткой» копии, которые в настоящее время рассматриваются как продукция «второго выбора».

Преимущества публикаций онлайн очевидны. Читатель имеет полную информацию сразу же после включения своего компьютера или ноутбука, ему гораздо легче ориентироваться, путешествуя от тезисов к ссылкам, цифрам или к статьям.

Календарь мероприятий

I Всемирный конгресс по консенсусу в педиатрии и здоровью детей

Франция, Париж, 17–20 февраля 2011 г.

XI ежегодная Конференция Общества по детской спортивной медицине

Германия, Мюнхен, 18–20 февраля 2011 г.

XI Конгресс Европейского общества по магнитному резонансу в детской неврологии (ESMRN)

Нидерланды, Амстердам, 24–26 марта 2011 г.

37-я ежегодная Конференция Общества детских неврологов

Германия, Мюнхен, 7–10 апреля 2011 г.

XII Международный конгресс по педиатрической лабораторной медицине (ICPLM)

Германия, Берлин, 13–15 мая 2011 г.

XXII Международный конгресс Европейского общества интенсивной терапии у детей (ESPNIC)

Германия, Ганновер, 25–28 мая 2011 г.

XXIX ежегодная Конференция Европейского общества по детским инфекционным болезням (ESPID)

Нидерланды, Гаага, 7–11 июня 2011 г.

XII Европейский конгресс по детской хирургии (EUPS)

Испания, Барселона, 15–18 июня 2011 г.

XIII Конгресс Европейского общества по экспериментальной перинатальной и педиатрической фармакологии (ESDP)

Норвегия, Осло, 15–17 июня 2011 г.

XXIII Конгресс Международной ассоциации детских стоматологов (IAPD)

Греция, Афины, 15–18 июня 2011 г.

58-й ежегодный Международный конгресс Британской ассоциации детских хирургов (BAPS)

Великобритания, Белфаст, 19–22 июня 2011 г.

V конгресс «Europaediatrics-2011»

Австрия, Вена, 23–26 июня 2011 г.

VII Европейская конференция Международного общества по неонатальному скринингу (ISNS)

Швейцария, Женева, 28–30 августа 2011 г.

Editorial

The European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), representing the paediatricians of the Old Continent, is a qualified member of the International Pediatric Association (IPA). In this case and considering the organizative vertex, during last August, IPA experienced changes affecting both parties, as the IPA President Elections, an important and positive renewal occurred in Johannesburg IPA 2010 Congress.

The position of President was taken by Professor Sergio Cabral for the term 2010–2013. The election of Professor Andreas Konstantopoulos as President-elect will mark a future of dedication and advocacy in Paediatrics for all regions of the world and continue the rapid scientific developments era we have witnessed in the past few years. Professor Chok-Wan Chan as Past-President will be an important person for this new vision of paediatrics. I am sure that the next IPA Congress in Melbourne in 2013 will be a tangible proof of these observations.

The need to increase knowledge is parallel to the growth of science, within the context of the described new era, that started in the XIX century as we know through the History of Science and reflected in the front page of this issue with the Picton Reading Room of Liverpool Public Library in the United Kingdom. Our so called «joint-venture» with the Cochrane Collaboration is producing a novel project that can bring some light in the so common problem of respiratory diseases in children. Please go through the message given by Dr. Terry Klassen and Dr. Katrina Williams and take some time to assist them with their research project by filling the relevant questionnaire. The contribution to evidence is a new possibility for improving diagnosis, prognosis and interventions and constitutes a firm position of EPA/UNEPSA.

Moreover, the 5th Europediatrics that will take place in Vienna 23–26 June 2011 is progressing in the most satisfactory way. Professor Armido Rubino (Chairman of the Scientific Committee) and Professor Wilhelm Kaulfersch (President of the 5th Europaediatrics) are doing a good job. The scientific programme is very attractive with novel topics that promise fresh knowledge and fascinating sessions. The well known spirit of EPA/UNEPSA for uninterrupted and open communication will be present making this event not only profitable but also enjoyable. If you add in the Conference's features the incomparable city of Vienna with its flavour for art, this combination cannot be missed.

In this issue, it is crucial to go through the clinical up-date on Proteome Analysis by Professor J. Ehrlich, a real break-through for approaching the kidney and urinary tract problems. The «News» chapter as always will keep you informed on the latest paediatric news from the European paediatric family.

It is necessary to express our gratitude to Prof. Fugen Cullu Cokugras for the concise history of the Turkish Pediatric Association which reflects the development of Paediatrics in such a vast country and beloved member of EPA/UNEPSA.

Finally, I would like to manifest again our disposition to receive useful information from our members that will assist us with the publication of clinical problems cases, information about paediatric events or other administrative news from the local paediatric communities in Europe. Our newsletter team will be delighted in cooperating with you, producing the best possible result!

Manuel Moya
Editor of Newsletter

P.S. If you wish to receive an e-alert for new issues, all you have to do is send an e-mail to: epa-unepsa@candc-group.com

114

European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) Join the most extensive paediatric network in Europe!

Since the launch of the individual membership scheme at the end of last year, the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) has received hundreds of applications from all over Europe.

EPA/UNEPSA welcomes all doctors who are certified as paediatricians in Europe and are members of their respective National Paediatric Society/Association participating in EPA/UNEPSA.

By joining EPA/UNEPSA, you gain access to a network of 38 national European associations and open yourself to a new world of opportunities.

Benefits

The individual membership is offered at a privileged 50 Euro annual fee and encompasses a set of benefits that aim to provide value to the wide community of European paediatricians.

- On-line access to the Evidence Based Child Health Journal is a core benefit of individual membership to our association and we are excited by the prospect of making

such a valuable resource widely available to paediatricians across Europe.

- Our members will enjoy reduced registration fees to Europaediatrics as well as to other events organised by our Association.
- The quarterly newsletter aims to be a source of current information relevant to the interests of European paediatricians.
- Finally, our members will find in our website a valuable tool and resource (access to the members-only section, on-line directory of members, complimentary or privileged prices for additional on-line services).

Individual membership is offered on an annual basis starting on the 1st January of each year and ending on the 31st of December.

You may apply on line for an individual membership. Please visit our website www.epa-unepsa.org for more details and to fill out a registration form.

We look forward to welcoming all of you in EPA/UNEPSA!

Updates on the 5th Europaediatrics Congress

EUROPEAN PAEDIATRIC ASSOCIATION (EPA/UNEPSA) COUNCIL

President

Prof. Andreas Konstantopoulos

Secretary General

Prof. Massimo Pettoello-Mantovani

Vice President

Prof. Alexander Baranov

Vice President

Prof. Manuel Moya

Councilors

Prof. Fugen Cullu Cokugras

Prof. Laszlo Szabo

Treasurer

Prof. Jochen Ehrich

Past President

Prof. Armido Rubino

President of 5th Europaediatrics

Prof. Dr. Wilhelm Kaulfersch

Local Organising Committee

President

Prof. Dr. Klaus Schmitt

Vice President

Prof. Dr. Wilhelm Kaulfersch

Secretary

Prof. Reinhold Kerbl

Scientific Committee

Chairman

Armido Rubino, ITALY

Members

Errol Alden, USA

Generoso Andria, ITALY

Shimon Barak, ISRAEL

Resch Bernhard, AUSTRIA

Sergio Augusto Cabral, BRAZIL

Franco Chiarelli, ITALY

Giovanni Cioni, ITALY

Fugen Cullu, TURKEY

Sten Dreborg, NORWAY

Jochen Ehrich, GERMANY

Margaret Fisher, USA

Andreas Gamillscheg, AUSTRIA

Zachi Grossman, ISRAEL

Kalle Hoppu, FINLAND

Isidor Huttegger, AUSTRIA

Dr. Wilhelm Kaulfersch, AUSTRIA

Reinhold Kerbl, AUSTRIA

Andreas Konstantopoulos, GREECE

Giuseppe Masera, ITALY

Julije Mestrovic, CROATIA

Joseph Milerad, SWEDEN

Manuel Moya, SPAIN

Leyla Namazova, RUSSIA

Lyudmila Ogorodova, RUSSIA

Anne Ormisson, ESTONIA

Josef Riedler, AUSTRIA

Klaus Schmitt, AUSTRIA

Mike Smith, UK

Laszlo Szabo, HUNGARY

Giorgio Tamburlini, ITALY

Arunas Valiulis, LITHUANIA

Nikolay Nikolaevich Volodin, RUSSIA

Mehmet Vural, TURKEY

Maximillian Zach, AUSTRIA

115

Urinary proteome analysis and biomarker discovery in paediatric renal disease

Jochen H.H. Ehrich and Eric Schiffer

All fields of paediatrics demand for novel biomarkers able to diagnose disease entities, severity, prognosis and therapy monitoring. Proteome analysis (proteomics) holds the promise of delivering novel biomarkers on protein level and to provide substantial insight into the pathophysiological changes associated with disease onset and progression. Urine represents an excellent specimen for proteome analysis, as it can be obtained in

high quantities without the need for special collection procedures (Thongboonkerd, 2007), shows higher stability than blood (Kolch et al., 2005), and enables the identification of valid biomarkers for renal, as well as systemic diseases (Decramer et al., 2006). This newsletter describes the recent findings on urine proteome analysis within paediatric nephrology and urology and discusses future perspectives.

Recently, numerous markers have been suggested for renal obstructions, such as ureteropelvic junction (UPJO) and vesicoureteral reflux (VUR). However, the rigorous clinical validation of specific biomarkers has often been limited. In fact, clinical proteomics initially raised high hopes generated by reports of potential biomarkers for several diseases. It plunged into «clinical depression» as the relevance of the candidate molecules, in many cases, could not be substantiated in subsequent studies. This situation has led to skepticism among many clinicians concerning the real value of clinical proteomics.

The failures of these initial studies have commonly been attributed to shortcomings inherent to proteomics technologies in general, whereas — as we argue here — actually reflect particular shortcomings in the fundamental aspects of the experimental designs chosen.

The pitfalls of proteome analysis include but are not limited to the lack of a well defined disease entity in the study group, lack of an age and sex matched control group, and a lack of additional control groups reflecting related disease entities. If the prevalence is unclear, the predictive values of biomarkers can not be estimated. Pre-analytical errors during urine collection, preservation, storage and preparation must be avoided. The differences in performance characteristics of the main four proteomic methods should be taken into account before testing:

1. Two dimensional gel-electrophoresis (2DE-MS).
2. Liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS).
3. Surface enhanced laser desorption/ionization coupled to mass spectrometry (SELDI-MS), and
4. Capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry (CE-MS).
5. Protein micro array (PMA).

For comparative data evaluation adequate statistical methods are mandatory, considering the special situation that the number of variables (polypeptides) highly outnumbers the number of available samples the by multiple testing correction. Last but not least, the lack of validation in a blinded analysis and of a prospective study with a sufficiently high number of patients often limited the quality of initial proteomics analyses (e.g please see <http://www.mcponline.org/cpmeeting/cguidelines.pdf> or http://www3.interscience.wiley.com/homepages/112770559/2456_instruc.pdf).

Learning from mistakes of the past and considering thorough counteractions, urinary proteomics has demonstrated to be a clinically potent and valuable tool for biomarker discovery (Mischak et al., 2007; Dakna et al., 2008).

The former sections tried to give a concise overview about technical aspects of clinical proteomics. Subsequently, we will discuss recent applications of these methods to paediatric diseases. The renal Fanconi Syndrome (FS) is characterized by renal glucosuria, loss of electrolytes, bicarbonate and lactate, generalized hyperaminoaciduria and low molecular weight proteinuria. We studied the urinary low molecular weight proteome to identify excreted peptides indicative of pathogenetic mechanism leading to tubular dysfunction. A urinary proteome pattern was established using CE-MS proteomic profiling urine from 7 paediatric patients with cystinosis and 6 patients with ifosfamide induced FS as the study group and 54 healthy volunteers and 45 patients suffering from other renal diseases. Consequently, we conducted a blinded study consisting of 11 FS patients and 9 patients with renal disease other than FS. The specificity for detecting FS was 89%, sensitivity was 82%. The marker peptides constituting the proteome pattern are fragments

derived from osteopontin, uromodulin and collagen alpha-1 (I) and (III). In conclusion, urinary proteomics can be used to diagnose FS in paediatric patients and might be a future tool for the non-invasive diagnosis of FS. The reduced amount of the marker proteins osteopontin and uromodulin indicated loss of function of tubular excretion in all patients suffering from FS regardless of the underlying cause. In addition, the six different fragments of the collagen alpha-1 chain were either elevated or reduced in the urine. This indicated a change of proteases in collagen degradation as observed in interstitial fibrosis. This indicated fibrosis as an early starting pathogenetic reason for the development of renal insufficiency in FS patients.

Urinary proteome analysis is not only capable to reflect disease associated alternations of the kidney, but also of the revulsive system. One of five children suffering from ureteropelvic junction obstruction requires pyeloplasty.

Thus, there is a great necessity to identify high grade UPJO as soon as possible to avoid renal damage. Decramer et al. introduced a novel non-invasive proteomic urine test, which is able to detect these patients at an early stage. We aimed to test this approach to assess its applicability in our centre and to expand it to children older than one year of age. In our study cohort, eleven out of 27 children had a relevant UPJO diagnosed by diuretic nuclear medicine imaging. In children below one year of age, urinary proteome analysis predicted obstruction with a sensitivity of 83% and a specificity of 92%. In older patients sensitivity decreased to 20% and specificity to 66%. In conclusion, the proteome pattern established by Decramer and co-workers accurately predicted the need for surgery in infants of our center but not in older children with UPJO.

The incidence of primary vesicoureteral reflux is about 1% of the general paediatric population.

The prevalence is almost 50% in siblings suggesting autosomal dominant inheritance. Severe VUR grade IV and V requiring surgery occurs in 12% of children with VUR. The current diagnosis of VUR reflux involves voiding miction cystourethrograms, which is invasive and costly. Early detection of VUR would be valuable for prevention of reflux nephropathy. Furthermore, the presence of reflux nephropathy is currently assessed by dimercapto-succinic acid nuclear scans, which are costly and expose children to radioactive radiation. There is a need to develop less invasive and less costly tests for the early diagnosis of severe VUR and reflux nephropathy. We applied CE-MS profiling for biomarker discovery.

The comparison of urine samples of patients suffering from grade IV and V VUR with a control group revealed nine polypeptides comprising a high grade VUR-specific panel. Validation of this pattern in a blinded prospective cohort of samples from children suffering either from high grade VUR or recurring urinary tract infection without VUR resulted in a sensitivity of 88%, a specificity of 79%, positive predictive value of 35%, and negative predictive value of 98%. In conclusion, urinary profiling appears promising for the non-invasive diagnosis of severe VUR. Further studies on children with milder VUR and with secondary VUR are in progress to analyze the role of proteomics as a predictive factor for the development of kidney damage in all types of VUR.

In conclusion, urinary proteomics is a valuable tool to address the urgent demand for novel biomarkers in the field of paediatrics. However, to intensify biomarker discovery efforts in children with other types of disease of the kidneys and of the urinary tract, a combination of focused biomarker studies using advanced proteomic technologies, and well

designed clinical studies are needed. The combined efforts can only be successful, if paediatricians, paediatric surgeons and paediatric urologists agree to perform large prospective multicentre trials using urinary proteome analysis.

References:

- Caubet C., Lacroix C., Decramer S., Drube J., Ehrich J.H. et al. (2010) Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery in pediatric renal disease. *Pediatr Nephrol.* 25: 27–35.
- Dakna M., He Z., Yu W.C., Mischak H., Kolch W. (2008). Technical, bioinformatical and statistical aspects of LC-MS and CE-MS based clinical Proteomics: a critical assessment. *J Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 877: 1250–1258.
- Decramer S., Wittke S., Mischak H., Zurbig P., Walden M., Bouissou F., Bascands J.L. and Schanstra J.P. (2006). Predicting the clinical outcome of congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction in newborn by urinary proteome analysis. *Nat Med.* 12: 398–400.
- Decramer S., Z Uuml Rbig P., Wittke S., Mischak H., Bascands J.L., Schanstra J.P. (2008). Identification of urinary biomarkers by proteomics in newborns: use in obstructive nephropathy. *Contrib Nephrol.* 160: 127–141.
- Drube J., Schiffer E., Mischak H., Kemper M.J., Neuhaus T., Pape L., Lichtinghagen R., Ehrich J.H. (2009) Urinary proteome pattern in children with renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 24: 2161–9.
- Kolch W., Neususs C., Pelzing M., Mischak H. (2005). Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in clinical diagnosis and biomarker discovery. *Mass Spectrom Rev.* 24: 959–977.
- Lee R.S. (2009) Biomarkers for pediatric urological disease. *Curr Opin Urol* 19: 397–401.
- Mak R.H., Kuo H.J. (2003) Primary ureteral reflux: emerging insights from molecular and genetic studies. *Curr Opin Pediatr.* 15: 181–185.
- Mesrobian H.G. (2009). The value of newborn urinary proteome analysis in the evaluation and management of ureteropelvic junction obstruction: a cost-effectiveness study. *World J Urol.* 27: 379–383.
- Mischak H., Apweiler R., Banks R.E., Conaway M., Coon J.J., Dominizak A., Ehrich J.H., Fliser D. et al. (2007). Clinical Proteomics: a need to define the field and to begin to set adequate standards. *Proteomics Clin. Appl.* 1: 148–215.
- Thongboonkerd V. (2007) Practical Points in Urinary Proteomics. *J Proteome. Res.* 6: 3881–3890.

Authors:

- Prof. Dr. med. J. H. H. Ehrich
Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Disease
MHH Children's Hospital
Carl-Neuberg-Str. 1
D-30625 Hannover
Tel: +49 511 532 3213
Fax: +49 511 532 3911
ChildrensHospital2@mh-hannover.de
www.mh-hannover.de
- Dr. Eric Schiffer
Mosaïques Diagnostics GmbH, Hannover, Germany
Mellendorfer Str. 7–9
D-30625 Hanover, Germany
E-mail: schiffer@mosaiques-diagnostics.com

The Turkish Paediatric Association

The Turkish Paediatric Association (TPA) was founded in 1930, under the name «Council of Paediatricians». The first president was Kadri Rasit Anday.

In 1935, the name of the association was changed to «Istanbul Paediatric Association». The association was legally allowed to cooperate with the International Paediatric Association (IPA), according to the article 12 of the law numbered 3512, in 1954.

The name of the association changed to «Turkish Paediatric Association» on 18/12/1954. It received the status of Non-Profit Organization by the decision of the Board of Ministers in 1969.

Membership of the association to «UNEPSA» was allowed by the Board of Ministers back in 1997.

The association is an active member of IPA since 1954. It has been working actively at EPA (UNEPSA) for the past 10 years. The Members of the TPA Management Board held positions as high as the vice presidency. The association is participating to the meetings of CESP (currently the European Academy of Paediatrics) as an observer, paying membership fees, per person, to both associations, on behalf of the Turkish paediatricians for the last 10 years.

The 1st National Congress of Paediatrics was held in 1961. 45 national congresses were held since then. Our association organized the Europaediatrics congress in Istanbul in 2008.

In addition of serving the Turkish paediatricians, the Association always remembers its responsibilities to Turkish children and a social problem of our country such as «Child Workers», «Child Brides», «Children and Violence», «Children and War» have been discussed during each meeting.

TPA organizes also seminars in Anatolia with a very high participation, in collaboration with local universities and branches of the association.

The official journal of our association is first published in 1934 under the name of «Child Clinic». The name of the journal was changed to «Turkish Archives of Paediatrics» in 1997.

The journal is regularly issued 5 times a year, one of them being the congress special issue. It has been indexed by the Turkish Medical Index since 2006 and by international SCI-E indexing since 2009. The best research study was selected among the papers published in our journal in 2007 and 2008, and was awarded with 5.000 TL (2500 Euros).

The association also provided significant financial support for 17 scientific studies between 2005 and 2009. One of these studies was conducted by Assoc. Prof. Mujgan Alikasifoglu,

MD, et al, in collaboration with WHO. Turkish Paediatric Association also pioneered a study on adolescent health together with EPA-UNEPSA «Demography of adolescent health care delivery and training in Europe» which was published in Eur J Ped 2009; 168: 417–26.

Three exams have been held and a core curriculum is determined within the framework of the work of the Turkish Paediatric Competency Board, established jointly by the Turkish Paediatric Association and the Turkish National Paediatric Society.

Organization of Turkish Paediatric Association

Executive Board

President, Prof. Haluk Cokugras, MD

Prof. Fugen Cullu Cokugras, MD

Prof. Mehmet Vural, MD

Prof. Emre Alhan, MD

Assoc. Prof. Mujgan Alikasifoglu, MD

Prof. Tulay Erkan, MD

Prof. Ayse Guler Eroglu, MD

Sultan Kavuncuoglu, MD

Prof. Tufan Kutlu, MD

Prof. Emin Unuvar, MD

Prof. Rasit Vural Yagci, MD

Our branches

Adana — Prof. Ali Bulent Antmen, MD

Ankara — Prof. Ergin Ciftci, MD

Antalya — Prof. Reha Artan, MD

Aydin — Prof. Munevver Turkmen, MD

Bursa — Prof. Nihat Sapan, MD

Diyarbakir — Prof. Fuat Gurkan, MD

Isparta — Prof. Bumin Dundar, MD

Izmir — Prof. Caner Kabasakal, MD

Manisa — Prof. Hasan Yuksel, MD

Mersin — Prof. Necdet Kuyucu, MD

EPA/UNEPSA and The Cochrane Child Health Field Scientific Meeting

Respiratory Medicine Sessions presented in the context of Excellence in Paediatrics

Along with selected centres of excellence in paediatric care such as the Harvard Medical School, the Karolinska Institute and the University of Vienna, EPA/UNEPSA and The Cochrane Child Health Field are proud to participate in the scientific programme of the prestigious international conference **Excellence in Paediatrics**. This is a recently awarded, international conference in the field of paediatrics, presenting the latest, most insightful and authoritative overview of key developments by outstanding speakers.

The second **Excellence in Paediatrics** conference will be held in **London** from **2 to 4 December 2010**. The conference aims to present an up-to-date and authoritative overview of paediatrics & child health using a variety of innovative sessions designed to interest general paediatricians and general practitioners, including trainees as well as specialists in the field.

4 December 2010 • London

EPA/UNEPSA and The Cochrane Child Health Field will present a number of respiratory medicine sessions within the context of **Excellence in Paediatrics**. These special sessions will take place on Saturday, 4 December 2010 in London and the main aim is to focus on significant respiratory issues and alert the paediatric community upon prevention, medication and treatment.

Expert Committee on Respiratory Medicine Sessions **Chairman**

Andrew Bush. Professor of Paediatric Respiriology, Imperial College, Academic Director of Paediatrics, National Heart and Lung Institute, Honorary Consultant Paediatric Chest Physician, Royal Brompton Hospital, UK.

Members

Steve Cunningham. Consultant Respiratory Paediatrician & Part Time Senior Lecturer, Department of Respiratory & Sleep Medicine, Royal Hospital for Sick Children, UK

Andreas Konstantopoulos. President, European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)

President — elect, International Paediatric Association (IPA)

Michael Smith. Consultant Paediatrician, Director NI Clinical Research Network for Children, Craigavon Hospital, UK

Mike Thomas. Chief Medical Officer, Asthma UK & Asthma UK Senior Research Fellow, University of Aberdeen, UK

Matthew J. Thompson. Clinical Lecturer & Co-Director of Oxford Centre for Monitoring & Diagnosis in Primary Care (MaDOx), University of Oxford, UK

Scientific Programme

- Interactive Case Study — Difficult Asthma
Anne Thomson, Duncan Keeley
- Plenary Session — Bronchiolitis
 - Primary care aspects — Mike Thomas
 - What is the evidence base? — Steve Cunningham
 - Emergency Department Management — Joan Robinson
- Debate — This House Believes that Chronic Dry Cough Should be Treated with Inhaled Corticosteroids
Pro: Mike Thomas, Con: Mike Shields
- Parallel Lecture — Interactions between Upper and Lower Airway — Glenis Scadding

For more information please visit:
www.excellence-in-paediatrics.org

Research Project by The Cochrane Child Health Field

Dear Colleagues and Friends,

We are writing to invite you to participate in a study being conducted by The Cochrane Child Health Field. We are testing a clinical answer format — a way of summarizing and presenting evidence to answer specific clinical questions. As a first step, we are writing to ask child health clinicians to send us questions they have encountered in their practice, in the area of diagnosis of, prognosis for and treatment of respiratory conditions in children and youth.

We are seeking questions that are presented in the PICO format. «PICO» stands for Participants (P); Intervention (I); Comparison (C); Outcome (O). The investigators propose developing and testing a series of 25 evidence-based clinical answers in the treatment, diagnosis and prognosis of childhood respiratory illness, using questions contributed by clinicians. By assembling evidence to answer these questions, we can present evidence-based tools that are directly relevant to clinical care.

As you already know, in child health decisions, it is frequently not appropriate to extrapolate from research carried out on adults, due to children's differing developmental and physiological processes. Outcomes in children, particularly young children, can be different than those in adults tested

with the same intervention. Thus child health practitioners need sources of evidence that are tailored to the unique physiological and developmental needs of this population. This is why it is so important to find the most effective ways of presenting this evidence, in order to improve child health.

Your participation in this study will help us, by establishing the type of questions for which clinicians seek answers in their daily practice. Please suggest at least one clinical question, in the PICO format, concerning respiratory child health, in an intervention, diagnosis, or prognostic question. Please be specific — see the questionnaire below for examples. If you have any questions, please contact the study coordinator, Iva Seto, at seto@ualberta.ca.

By replying with a clinical question, you are giving informed consent to be a participant of this study. Please note that after you submit a clinical question, we may contact you again (via e-mail) to: 1. clarify your question or other issues you may have raised in your e-mail, 2. invite you to take part in phase 2 of the project (testing and feedback of the clinical answer format), or 3. invite you to contribute more clinical questions.

Best wishes,

Dr. Terry Klassen and Dr. Katrina Williams
Co-Coordination, The Cochrane Child Health Field

Intervention question

In paediatric patients with acute pneumonia, without chronic broncho-pulmonary disease, given acetylcysteine and carbocysteine compared to placebo, what is the time to resolution of clinical symptoms and/or signs?

P (participants)	paediatric patients with acute pneumonia, without chronic broncho-pulmonary disease
I (Intervention)	acetylcysteine and carbocysteine
C (comparison)	placebo
O (outcome)	time to resolution of clinical symptoms and/or signs

Diagnostic Question

What is the diagnostic accuracy of Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients?

P (participants)	Immunocompromized paediatric patients
I (diagnostic test or procedure)	Galactomannan detection for invasive aspergillosis
C (comparison)	Reference standard of invasive aspergillosis diagnosis
O (outcome)	Diagnostic accuracy, sensitivity, specificity

Prognostic question

Do children preschool children diagnosed with asthma have more persistent symptoms and severe symptoms as school aged children if they also have allergic rhinitis?

P (participants)	Preschool children with asthma (with and without allergic rhinitis)
I (a time frame and/or setting)	At least 12 months follow-up
C (comparison)	Allergic rhinitis or not
O (outcome)	Persistence and severity of asthma

Please return this questionnaire to the study coordinator, Iva Seto, at seto@ualberta.ca

News from around the world

SOUTH AFRICA

The 2010 IPA Congress was held in Johannesburg, South Africa with great success on 4–9 August 2010. The Congress is considered to be a great milestone in the history of the International Pediatric Association as it took place at the 100th Birthday since the foundation of IPA.

As a historical reference, IPA was inaugurated in Paris in 1919 by Victor Henri Hutinel with the presence of representatives from 16 countries and today it consists of 148 national, 7 regional, 16 subspecialty member societies and 1 committee for pediatric chairs and represents a total of one million pediatricians with one unified voice for global child health.

The 2010 IPA Congress gathered over 3,500 delegates from around the world, focusing in a cutting edge scientific programme, which embraced issues both from child health and pediatrics. The plenary sessions included key IPA programmes led by world renowned Technical Advisors on current IPA professional activities and future directions of the association action plan.

EPA/UNEPSA was present at the exhibition area of the 2010 IPA Congress with a booth promoting the future events and initiatives of the Association.

Within the framework of the 2010 IPA Congress on Sunday, 8 August 2010 took place the election for the new President-elect and the Standing Committee of the International Pediatric Association.

The President-elect winner was Professor Andreas Konstantopoulos, current President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA). During the Closing Ceremony of the IPA Congress Professor Chok-Wan Chan handed over the IPA Presidency to Professor Sergio Cabral who will serve in this prestigious position for the term 2010–2013.

The new standing committee formed will have the following structure:

Standing Committee

Africa (Sub-Saharan) (Union of African Pediatric Societies and Associations — UNAPSA)

- Francois Tall, Burkina Faso — will hold the seat of the Regional President ex-officio.
- Angela Okolo, Nigeria

Asia-Pacific (Asian Pacific Pediatric Association — APPA)

- Xiao Hu He, China — will hold the seat of the Regional President ex-officio.
- M.A. Arif, Pakistan
- Yoshikatsu Eto, Japan
- Naveen Thacker, India

Central Asia (Union of National Pediatric Societies of Turkish Republics — UNIPSTR)

- Enver Hasanoglu, Turkey — will hold the seat of the Regional President ex-officio.
- Ahmaddudin Maarif, Afghanistan

Europe (Union of National European Pediatric Societies and Associations — UNEPSA)

- Leyla Namazova, Russia — will hold the seat of the Regional President ex-officio.
- Patricia Hamilton, UK

Latin America (Asociación Latino Americana de Pediatría — ALAPE)

- Hernando A Villamizar, Colombo — will hold the seat of the Regional President ex-officio.
- Gonzalo Giamb Bruno, Uruguay

Middle East & North Africa (Union of Arab Pediatric Societies — UAPS)

- Ali-El Halabi, Jordan — will hold the seat of the Regional President ex-officio.
- Joseph Haddad, Jordan.

North America

There being no single representative North American Regional Society, two candidates from North America have accordingly been nominated by the two Member Societies of North America:

- Gary Pেকেles, (Canadian Paediatric Society)
- Jay E. Berkelhamer, (American Academy of Pediatrics)

International Specialty Societies

- European Society for Social Pediatrics and Child Health (ESSOP) — Giorgio Tamburlini, Italy
- International Child Neurology Association (ICNA) — Mohamad Mikati, Lebanon
- International Pediatric Academic Leaders Association (IPALA) — Peter Cooper, South Africa
- International Pediatric Nephrology Association (IPNA) — Jie Ding, China
- International Society for Tropical Pediatrics (ISTP) — Michael Krawinkel, Germany

CZECH REPUBLIC

The 49th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) took place in Prague from 22 to 25 September 2010 with more than 3000 delegates from 91 countries. It was the largest ESPE meeting so far and the largest endocrine paediatric meeting ever held in Europe.

The theme of the meeting was «Bridging Clinical Care and Basic Research». EPA/UNEPSA was present at the exhibition area of this important meeting and promoted the future events and initiatives of the Association.

GERMANY

On the occasion of the 95th birthday of Prof. Dr. Dr.h.c. Klaus Betke, a special symposium was organised in Munich to honour this famous European paediatrician.

Prof. Dr. Dr.h.c. Klaus Betke was the director of the Dr. von Haunerschen Kinderspital from 1967–1983 in Munich, Germany and one of the «fathers» of EPA/UNEPSA which was founded back in 1976.

Klaus Betke was a very experienced and excellent paediatric clinician, successful researcher, dedicated academic teacher, and strategic manager. He worked as a resident and later as a consultant at the university children's hospitals in Wuerzburg, Erlangen, Freiburg, and became full professor of paediatrics and chairman at Tuebingen and Munich. Under his guidance the Dr.v. Hauner'sche Kinderspital of Munich's Ludwig-Maximilian-University became one of the leading Departments of Paediatrics in Germany.

His thesis for qualifying as a university lecturer (Habilitationsschrift) was on the haemoglobins of the newborns. His close co-worker and friend Enno Kleihauer developed in a very productive and like-minded cooperation with him the Haemoglobin F staining method which enabled haematologists to better describe and follow up several disease states in pregnancy, early life and disturbed haematopoiesis. Their paper in German Medical Monthly (Deutsche Medizinische Wochenschrift 82, 1127, 1957) became a citation hit for years and made them known all over the world even today.

A relatively small international group of scientists from both Germany, Great Britain and the United States closely worked together in red cell haematology during these years: some additional famous names are Hermann Lehmann, Samuel Rapoport and Ernie Beutler.

Needless to say that Professor Betke's teaching programme in paediatrics was one of the highlights for all Munich's medical students.

EPA/UNEPSA owes Professor Betke a great deal of its successful history especially during the years after the foundation of our society in 1976. In 1984, five years before the fall of the Berlin wall, Betke was UNEPSA's secretary general and organised the UNEPSA Congress (which is now Europa paediatrics) together with Prof. Patzer in

Erfurt, former German Democratic Republic. This is one of the many examples that Prof. Klaus Betke was also an important international coordinator of paediatrics in Europe across the iron curtain.

All EPA/UNEPSA members thank Klaus Betke for his engagement in our association and wish him all the best.

UNITED KINGDOM

The prestigious New England Journal of Medicine (NEJM.org) published a review concerning the preferences of the readers with regards to weekly copies.

Since its online publication in 1995, e-publications' growth and development have been enormous. Currently, only 20% of 0.5 million readers remain faithful to hardcopy publications which are now considered a «second choice».

The advantages of the online publications are obvious. The reader has the whole information within the reach of his pc or laptop, so it is easier to navigate from an abstract to the references to enlarged figures or to relative articles from issues dating back to 1812, plus other advantages.

The many advantages of the online publications era should be brought under the consideration of the still important percentage of readers familiarized with the printed publications.

Calendar of Events

1st Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health

FRANCE, Paris, 17–20 February 2011

11. Jahrestagung der Gesellschaft für Paediatrische Sportmedizin

GERMANY, Munich, 18–20 February 2011

11 Congress of the European Society of Magnetic Resonance in Neuropaediatrics — ESMRN

NETHERLANDS, Amsterdam, 24–26 Mar 2011

37 Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

GERMANY, Munich, 7–10 Apr 2011

12 International Congress of Pediatric Laboratory Medicine — ICPLM

GERMANY, Berlin, 13–15 May 2011

22 International Congress of the European Society of Pediatric Intensive Care — ESPNIC

GERMANY, Hannover, 25–28 May 2011

29 Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases — ESPID

NETHERLANDS, Hague, 7–11 June 2011

12 European Congress of Paediatric Surgery — EUPS

ASPAIN, Barcelona, 15–18 June 2011

ESDP 2011

NORWAY, Oslo, 15–17 June 2011

23 Congress of the International Association of Paediatric Dentistry — IAPD

GREECE, Athens, 15–18 June 2011

58 Annual International Congress of the British Association of Paediatric Surgeons — BAPS

UK, Belfast, 19–22 June 2011

5th Europa paediatrics 2011

AUSTRIA, Vienna 23–26 June 2011

7 European Meeting of the International Society for Neonatal Screening — ISNS

SWITZERLAND, Geneva, 28–30 August 2011

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

Аллергология и иммунология

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. Обложка, 248 с., 2010 г.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы, а также вакцинации. Рекомендации подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам. Обращает на себя внимание качество издания. Книга отпечатана на пластиковой бумаге «Полилит», которая является синтетическим материалом на основе полипропилена, обладающим повышенной прочностью, устойчивостью к влаге, теплу, химическим агентам (по сравнению с традиционной бумагой).

Цена без учета доставки: 455 руб. Наложным платежом: 592 руб. По предоплате: 546 руб.

Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 г.

Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что питание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Стало очевидным, что питание на первом году жизни «программирует» метаболизм. Таким образом, те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие.

В 2009 году на XVI Съезде педиатров России утверждена «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Целью Программы является улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни детского населения Российской Федерации за счет обеспечения здоровых и больных детей адекватным питанием.

Учитывая большой интерес практических врачей-педиатров, проявленный к основным разделам Национальной программы, коллективом авторов были подготовлены настоящие «Клинические рекомендации». В них приводятся современные взгляды на роль питания в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний детей первого года жизни.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

Серия «Амбулаторная педиатрия»

Амбулаторная нефрология. Том 1

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой. Обложка, 156 с., 2009 г.

Книга содержит основы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциального диагноза, клинических проявлений и лечения болезней органов мочевой системы у детей. Отдельная глава посвящена наиболее актуальному в настоящее время вопросу — вакцинации детей с патологией почек. Книга предназначена нефрологам, научным сотрудникам, участковым врачам-педиатрам, врачам общей практики; врачам-специалистам, оказывающим первичную медицинскую помощь детям; врачам дошкольных и общеобразовательных учреждений, студентам медицинских вузов, ординаторам и аспирантам педиатрических кафедр.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

Атласы, монографии, исторические очерки

Детская ревматология. Атлас

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 248 с., 2009 г.

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет.

Атлас является первым в мире изданием по детской ревматологии. В нем представлено более 600 качественных цветных иллюстраций.

В атласе «Детская ревматология» представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей. Издание предназначено педиатрам, врачам общей практики, терапевтам. Атлас также будет полезен преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования.

Цена без учета доставки: 2600 руб. Наложным платежом: 3380 руб. По предоплате: 3120 руб.

Детская нефрология

Под общей редакцией: Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. Обложка, 400 с., 2010 г.

Настоящее издание является уникальным примером международной кооперации в сфере медицинских образовательных программ, подготовлено специально для России и стран СНГ. Данное практическое руководство написано ведущими детскими нефрологами Европы, России и Армении с учетом самых последних достижений медицинской науки и практики. В книге обсуждается самый широкий спектр вопросов: от пренатальной диагностики и физиологии почек до патоморфологии, диализа и почечной трансплантации. Наиболее важные главы сопровождаются редакционными комментариями. Издание предназначено для нефрологов, педиатров и урологов.

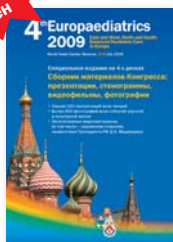
Цена без учета доставки: 600 руб. Наложным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 руб.

4th Europaediatrics 2009. Специальное издание на 4-х дисках

Год издания: 2010.

Сборник материалов Конгресса: презентации, стенограммы, видеофильмы, фотографии. Свыше 160 презентаций всех лекций. Более 800 фотографий всех событий научной и культурной жизни. Эксклюзивные видеоматериалы (в том числе — церемония открытия, приветствие Президента РФ Д.А. Медведева).

Цена без учета доставки: 330 руб. Наложным платежом: 500 руб. По предоплате: 450 руб.



КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Социальная педиатрия»



Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика

Авторы: А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин
Обложка, 188 с., 2009 г.

Цена: 130 руб.
Наложенным платежом: 169 руб.
По предоплате: 156 руб.



Изучение качества жизни в педиатрии

Авторы: А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская. Обложка, 272 с., 2010 г.

Цена: 250 руб.
Наложенным платежом: 338 руб.
По предоплате: 312 руб.



Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). 3-е издание

Авторы: А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий
Обложка, 380 с., 2009 г.

Цена: 260 руб.
Наложенным платежом: 338 руб.
По предоплате: 312 руб.



Медико-социальные проблемы психического здоровья детей

Авторы: Б.Д. Менделевич, Т.В. Яковлева, В.Ю. Альбицкий. Обложка, 224 с., 2010 г.

Цена: 250 руб.
Наложенным платежом: 338 руб.
По предоплате: 312 руб.

СКОРО В ПРОДАЖЕ!

Аллергия у детей: от теории — к практике (серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»).

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой

Лихорадка у детей. Антибактериальная терапия (серия «Клинические рекомендации для педиатров»).

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.К. Таточенко

Детская ревматология (серия «Клинические рекомендации для педиатров»). Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой

Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
 - Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
 - по факсу: (499) 132-72-04
 - по электронной почте: sales@nczd.ru
 - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик:	юридическое лицо ☐	физическое лицо ☐	
Выберите способ оплаты:	наложенный платеж ☐	предоплата ☐	наличными (курьером по Москве) ☐
ФИО/Полное название организации _____			
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____			
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____			
Почтовый адрес для доставки с индексом _____			
Телефон с кодом города _____ факс _____			
Адрес электронной почты _____			
Заказ (наименование книг и количество): _____			

Льготная редакционная подписка



Союз
педиатров
России

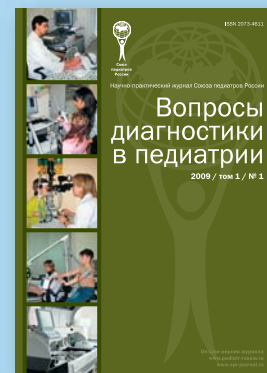
Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Новый журнал Союза педиатров России. Издается с 2009 г.

**Подпишитесь на три журнала по цене двух
год — 1800 руб.**



Извещение кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Извещение Кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка это:

Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

Стоимость льготной подписки через редакцию:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 900 рублей

Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей

Доставка журналов включена в стоимость подписки.

